

LA PESTE A MADAGASCAR :

Etat des connaissances et étude de la surveillance humaine, murine et entomologique à Antananarivo de 1998 à 2001

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse*

par

Hélène, Sandra, Llevelyn GUI
Née le 11/05/1978 à ANTANANARIVO (Madagascar)

Directeur de Thèse : Mme le Docteur Frédérique MESSUD-PETIT

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
Mme Frédérique MESSUD-PETIT
M. Jean CHANTAL

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Dabernat,

*Professeur des Universités,
Praticien hospitalier,
Bactériologie - Virologie*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
hommages très respectueux.

A Madame le Docteur Messud-Petit,

*Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie infectieuse,*

Qui a accepté de corriger ce travail,
qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Chantal,

*Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie infectieuse,*

Qui a accepté de participer à notre jury de thèse,
qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Remerciements

Je tiens à remercier le Docteur Philippe Maucière, directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar, le Docteur Suzanne Chanteau, directrice de l'unité peste, et le Docteur René Migliani, directeur de l'unité épidémiologie, de m'avoir acceptée en stage. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments respectueux.

Je tiens à remercier le Docteur Léon Rabarijaona, le Docteur Mahery Ratsitorahina et le Docteur Charles-Emile Ramarokoto pour leur aide, leur disponibilité et l'accueil qu'ils m'ont réservé. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier le Docteur Isabelle Jeanne pour sa gentillesse et son aide concernant les systèmes d'informations géographiques.

Je tiens à remercier le Docteur Jean-Bernard Duchemin et le Docteur Jocelyn Ratovonjato pour leur aide en entomologie.

Je tiens à remercier Jean-Marc Duplantier pour ses conseils sur l'étude des populations de rongeurs.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier Fabien, Mamy et Michel pour leur patience et leur disponibilité. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie également les équipes peste, épidémiologie et bilharziose, ainsi que tout le personnel de l'Institut Pasteur de Madagascar pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont réservé. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier Bruno Challier pour son aide précieuse sans laquelle je n'aurais pas pu réaliser d'analyses statistiques multivariées et Frédéric Mauny pour son aide en matière de discrétisation. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier le Docteur Frédérique Messud-Petit pour son aide et sa disponibilité. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier la Fondation Jeunesse Internationale pour la confiance et l'aide financière qu'elle m'a accordée, me permettant ainsi de réaliser ce stage. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

*A mes parents
Pour leur amour et leur soutien
et pour m'avoir donné le goût des voyages*

Sommaire

Introduction	9
Partie I : Rappels sur la peste	12
1. Définition	13
2. Historique	13
3. Etiologie	14
4. Epidémiologie	17
5. Clinique	29
6. Diagnostic	33
7. Traitement	36
8. Prophylaxie	37
9. Surveillance	41
10. Législation sanitaire	43
Partie II : La peste à Madagascar	44
1. Historique	45
2. Epidémiologie de la peste à Madagascar	45
3. Législation sanitaire en place à Madagascar	55
Partie III : Surveillance humaine, murine et entomologique de la peste à Antananarivo de 1998 à 2001	58
INTRODUCTION	59
MATERIEL ET METHODES	63
1. Données issues de la surveillance humaine	63
2. Données issues de la surveillance murine et entomologique	68
3. Comparaison des données issues de la surveillance humaine, murine et entomologique	80
RESULTATS	81
1. Résultats de la surveillance humaine	81
2. Résultats de la surveillance murine et entomologique	97
3. Résultats combinés de la surveillance humaine, murine et entomologique dans les 9 quartiers de piégeages d'Antananarivo	143
DISCUSSION	153
1. Discussion sur les données issues de la surveillance humaine	153
2. Discussion sur les données issues de la surveillance murine et entomologique	160
3. Discussion sur les résultats combinés de la surveillance humaine, murine et entomologique dans les neuf quartiers de piégeages d'Antananarivo	174
CONCLUSION	180
Bibliographie	181
Annexe	190

Table des illustrations

Table des figures

Figure 1 : Répartition des foyers de peste selvatiques dans le monde.....	17
Figure 2 : Répartition géographique des cas de peste dans le monde de 1954 à 1997.....	18
Figure 3 : Cycle épidémiologique de la peste	29
Figure 4 : Zones d'endémicité de la peste à Madagascar.....	52
Figure 5 : Cas de peste dans le monde de 1954 à 1997.....	59
Figure 6 : Extension géographique de la peste à Madagascar de 1980 à 1999.....	60
Figure 7 : Organigramme du réseau de surveillance national de la peste humaine à Madagascar....	64
Figure 8 : Surveillance murine et entomologique de la peste à Antananarivo : quartiers de piégeages des micromammifères.....	70
Figure 9 : Examens biologiques des rats et des puces.....	77
Figure 10 : Organigramme du réseau d'épidémiosurveillance de la peste dans les populations murines et pulicidiennes à Antananarivo de 1998 à 2001.....	79
Figure 11 : Incidence annuelle des suspicions et des cas de peste par année.....	82
Figure 12 : Incidence mensuelle des cas et des suspects	83
Figure 13 : Moyenne de l'incidence annuelle des suspicions et des cas par arrondissement	84
Figure 14 : Incidence annuelle moyenne par quartier (pour 100 000 habitants).....	86
Figure 15 : Evolution du nombre de quartiers atteints et de la moyenne des incidences annuelles dans les quartiers atteints.....	88
Figure 16 : Incidence annuelle dans les quartiers en 1998	89
Figure 17 : Incidence annuelle dans les quartiers en 1999	89
Figure 18 : Incidence annuelle dans les quartiers en 2000	90
Figure 19 : Incidence annuelle dans les quartiers en 2001	90
Figure 20 : Répartition des suspects et des cas selon l'âge.....	92
Figure 21 : Evolution mensuelle et annuelle des captures des deux espèces de rats.....	100
Figure 22 : Variations mensuelles et annuelles des capture de <i>Rattus norvegicus</i>	101
Figure 23 : Variations mensuelles et annuelles des captures de <i>Rattus rattus</i>	101
Figure 24 : Variations mensuelles et annuelles du nombre de rats capturés.....	102
Figure 25 : Pourcentage des captures en fonction des quartiers de <i>Rattus norvegicus</i>	103
Figure 26 : Pourcentage des captures en fonction des quartiers de <i>Rattus rattus</i>	104
Figure 27 : Répartition des <i>Rattus norvegicus</i> en fonction des classes d'âges et du sexe.....	110
Figure 28 : Répartition des <i>Rattus rattus</i> en fonction des classes d'âges et du sexe.....	110
Figure 29 : Répartition des <i>Rattus norvegicus</i> en 6 classes d'âges (en %) en fonction des mois ...	112
Figure 30 : Evolution mensuelle des classes d'âges des rats capturés de 1998 à 2001	112
Figure 31 : Répartition des <i>Rattus norvegicus</i> en classes d'âge en fonction des quartiers	114
Figure 32 : Séroprévalence en fonction des tranches d'âges.....	119
Figure 33 : Evolution mensuelle de la séroprévalence.....	121
Figure 34 : Séroprévalence en fonction des quartiers de capture	122
Figure 35 : Pourcentage de chaque espèce de rat selon le niveau d'infestation.....	125
Figure 36 : Niveau d'infestation en fonction du sexe (population entière).....	126
Figure 37 : Variation de l'infestation en fonction de l'âge pour <i>Rattus norvegicus</i>	127
Figure 38 : Variations mensuelles de l'index cheopis.....	128
Figure 39 : Variations mensuelles et annuelles du nombre moyen de <i>Xenopsylla cheopis</i> par animal	128
Figure 40 : Pourcentage d'animaux par niveau d'infestation selon les quartiers.....	129
Figure 41 : Niveau d'infestation et résultats bactériologiques de <i>Rattus norvegicus</i>	130
Figure 42 : Niveau d'infestation et statut sérologique (population entière).....	131
Figure 43 : Prévalence de l'infection pesteuse chez les puces selon les quartiers	133

Figure 44 : Evolution temporelle de l'incidence des cas humains positifs dans les 9 quartiers de surveillance (en nombre de cas positifs).....	144
Figure 45 : Evolution du nombre de cas humains et des deux espèces de rats	146
Figure 46 : Variations du nombre de cas humains, du nombre de captures de micromammifères et de l'index cheopis	147
Figure 47 : Evolution du nombre de cas humains et des pourcentages de rats positifs à la bactériologie et à la sérologie.....	148
Figure 48 : Evolution du pourcentage de rats et de puces infectés et du pourcentage de rats séropositifs	149
Figure 49 : Evolution du nombre de cas humains, de l'index cheopis et du pourcentage de lots de puces infectées.....	150
Figure 50 : Evolution du nombre de cas de peste confirmés ou probables dans la ville d'Antananarivo entre 1976 et 2001.....	155

Table des tableaux

Tableau 1 : Tranches de poids (g) en fonction des classes d'âge	73
Tableau 2 : Evolution du nombre de cas et de suspects en fonction des années.....	82
Tableau 3 : Différence de prévalence entre les arrondissements : valeurs de p.....	84
Tableau 4 : Moyenne des prévalences annuelles des suspicions et des cas dans les 32 quartiers atteints d'Antananarivo	85
Tableau 5 : Evolution du nombre de cas et de la prévalence annuelle dans les quartiers en fonction des années.....	87
Tableau 6 : Sexe des cas et des suspects de peste.....	91
Tableau 7 : Forme clinique des cas et des suspects	92
Tableau 8 : Statut des cas et des suspects	93
Tableau 9 : Notification de rats morts chez les cas et les suspects.....	93
Tableau 10 : Lieu de gisement des rats morts observés par les cas et les suspects.....	94
Tableau 11 : Voyages chez les cas et les suspects.....	94
Tableau 12 : Variation du sexe des suspects selon les années	95
Tableau 13 : Variations du statut des suspects selon les classes d'âge.....	95
Tableau 14 : Variations annuelles du nombre d'animaux capturés.....	98
Tableau 15 : Variations annuelles du nombre de <i>Rattus norvegicus</i> capturés.....	98
Tableau 16 : Variations annuelles du nombre de <i>Rattus rattus</i> capturés.....	99
Tableau 17 : Variations annuelles du nombre d'individus capturés par espèce	99
Tableau 18 : Répartition des deux espèces de rats en fonction de la saison pesteuse	102
Tableau 19 : Répartition des deux espèces de rats dans les quartiers.....	105
Tableau 20 : Comparaison des espèces de rats capturés par quartier.....	105
Tableau 21 : Répartition des deux espèces de rats dans les quartiers en fonction de la présence d'un marché ou non.....	106
Tableau 22 : Répartition par sexe des deux espèces de rats.....	106
Tableau 23 : Répartition des deux espèces de rats par sexe selon les quartiers de capture	107
Tableau 24 : Répartition des <i>R. norvegicus</i> par sexe selon les années.....	108
Tableau 25 : Poids des animaux capturés.....	108
Tableau 26 : Répartition des deux espèces de rats par classes d'âge	109
Tableau 27 : Variations de répartition en classe d'âge de <i>Rattus norvegicus</i> selon le sexe.....	111
Tableau 28 : Répartition des <i>Rattus norvegicus</i> en classes d'âge selon les années	111
Tableau 29 : Variation de répartition de <i>Rattus norvegicus</i> en 2 classes d'âge selon la saison	113
Tableau 30 : Variation de répartition de <i>Rattus rattus</i> en 2 classes d'âge selon la saison	113
Tableau 31 : Comparaison des résultats de la cultures et de l'inoculation.....	116
Tableau 32 : Séroprévalence apparente et réelle	117
Tableau 33 : Variation de la séroprévalence de <i>Rattus norvegicus</i> en fonction du sexe.....	118
Tableau 34 : Variation de la séroprévalence pour <i>Rattus norvegicus</i> en fonction de répartition en deux classes d'âge.....	119
Tableau 35 : Variation de la séroprévalence pour <i>Rattus rattus</i> en fonction de répartition en deux classes d'âge.....	120
Tableau 36 : Variations de la séroprévalence selon les années (population entière).....	120
Tableau 37 : Variation de la séroprévalence selon la saison.....	121

Tableau 38 : Comparaison des résultats bactériologiques et sérologiques	123
Tableau 39 : Pucés récoltées au cours des 4 années de surveillance	124
Tableau 40 : Niveaux d'infestation pour les trois espèces de micromammifères	124
Tableau 41 : Variation de l'index cheopis selon les années (population générale).....	127
Tableau 42 : Index cheopis selon les quartiers et la présence d'un marché	129
Tableau 43 : Comparaison des résultats de la culture et de l'inoculation à la souris des broyats de lots de pucés.....	131
Tableau 44 : Taux de prévalence annuel de l'infection à <i>Yersinia pestis</i> chez les pucés.....	132
Tableau 45 : Prévalence de l'infection à <i>Yersinia pestis</i> chez les pucés et leur hôte micromammifère	134
Tableau 46 : Prévalence de l'infection à <i>Yersinia pestis</i> chez les pucés en fonction du statut sérologique de leur hôte micromammifère.....	134
Tableau 47 : Prévalence de l'infection à <i>Yersinia pestis</i> chez les pucés en fonction du niveau d'infestation pulicidienne de leur hôte.....	135
Tableau 48 : Modélisation de l'infection (résultat bactériologique positif) des rats par régression logistique multivariée	137
Tableau 49 : Modélisation de la séropositivité des rat par régression logistique multivariée	139
Tableau 50 : Modélisation de l'infection des lots de pucés par régression logistique multivariée	140
Tableau 51 : Modélisation du potentiel de transmission de l'infection par régression logistique multivariée	141
Tableau 52 : Prévalence annuelle des suspicions et des cas (9 quartiers regroupés)	145
Tableau 53 : Evolution des prévalences (pour 100 000 habitants) par année et par quartier.....	145
Tableau 54 : Evolution des indicateurs de circulation de la peste en fonction des quartiers et des années	151
Tableau 55 : Coefficients de corrélation entre le nombre de cas humains de peste et les indicateurs de circulation de la peste chez les populations murines et pulicidiennes.....	152

Table des photographies

Photographie 1 : Pesée d'un rat.....	72
Photographie 2 : Aspiration des pucés	73
Photographie 3 : Autopsie d'un rat	74
Photographie 4 : Quartier d'Ampefiloha	162
Photographie 5 : Quartier d'Ampefiloha	162
Photographie 6 : Quartier d'Analakely : lieu de restauration	162
Photographie 7 : Quartier d'Analakely : lieu de restauration	162
Photographie 8 : Quartier du Tsenabe Isotry : stockage du poisson séché	162

Introduction

« Car il savait... que le bacille de la peste ne meurt ni ne disparaît jamais, qu'il peut rester pendant des dizaines d'années endormi... et que, peut-être, le jour viendrait où, pour le malheur et l'enseignement des hommes, la peste réveillerait ses rats et les enverrait mourir dans une cité radieuse. »

Albert Camus, La peste, 1947

La peste est une des plus anciennes maladies connues de l'homme. C'est aussi un des fléaux qui a le plus marqué l'histoire de l'humanité. La peste effraie encore en réveillant le souvenir de pandémies extrêmement meurtrières et terriblement contagieuses qui lui valurent le nom de « mort noire ». Le terme « peste » est le « nom donné autrefois à toutes les grandes épidémies, d'où le nom de maladies pestilentielles, que l'on donnait aux maladies épidémiques » (Garnier, M. *et al.*, 1999). Il désigne encore toutes sortes de fléaux et reste gravé dans l'imaginaire des gens. Chez les animaux aussi, de nombreuses espèces ont leur peste : peste bovine, peste équine, peste des petits ruminants, pestes porcines classique et africaine, peste aviaire vraie et pseudo-peste aviaire...

La peste est une des trois maladies quaranténaires avec le choléra et la fièvre jaune. Elle est soumise au Règlement Sanitaire International et les cas humains doivent être notifiés à l'OMS.

La peste est une zoonose qui est surtout une maladie des rongeurs mais dont l'importance tient évidemment aux cas de transmission à l'homme.

La peste a débarqué à Madagascar en 1898 avec des bateaux à vapeur venant d'Inde, quatre ans après la découverte du bacille *Yersinia pestis*. L'île a vécu pas à pas toutes les grandes étapes historiques de la lutte contre la peste : découverte des vecteurs (dont un vecteur endémique), découverte et utilisation des antibiotiques, campagnes de vaccinations, puis mise en place de réseaux d'épidémiosurveillance jusqu'au développement de nouvelles techniques de diagnostic rapide par l'Institut Pasteur de Madagascar à la fin des années 1990. Actuellement, Madagascar reste un des pays déclarant le plus de cas de peste dans le monde.

La peste à Madagascar revêt des schémas épidémiologiques particuliers, « endémiques » pourrions-nous dire. Il nous a paru intéressant de mettre à jour les connaissances acquises sur la peste et les particularités de la peste « malgache ». Ces particularités, notamment au niveau des vecteurs et des réservoirs, nous a incité à approfondir les conditions de circulation du bacille au sein des trois acteurs du cycle épidémiologique que sont l'homme, le rat et la puce. Nous avons choisi de mener cette étude à Antananarivo, de 1998 à 2001, où le schéma épidémiologique semble être en mutation ces dernières années. Pour cela nous avons disposé de données résultant de deux réseaux d'épidémiosurveillance, un réseau de surveillance des cas de peste humaine et un réseau de surveillance de la peste chez les populations murines et pulcidiennes de la ville d'Antananarivo. Notre étude vise à mieux définir et comprendre les nouvelles conditions de circulation et d'entretien du bacille dans le foyer urbain d'Antananarivo. Les connaissances ainsi

acquises pourront être utilisées pour mieux cibler les méthodes de lutte dans la capitale.

Partie I

Rappels sur la peste

1. Définition

La peste est une maladie bactérienne due à *Yersinia pestis* affectant essentiellement les rongeurs mais transmissible à l'homme. La transmission de la bactérie d'animal malade à animal sain se fait par les puces. La peste humaine revêt deux formes selon les modalités de transmission :

- une forme bubonique, lors de piqure par une puce infectée, pouvant évoluer en forme pulmonaire secondaire si elle n'est pas traitée ;
- une forme pulmonaire primaire lors de transmission inter-humaine, par voie aérienne.

Elle peut aussi revêtir une troisième forme, la forme septicémique, qui fait suite à une phase de bactériémie. Sans traitement, la mortalité peut être très élevée, surtout lors de peste pulmonaire.

La peste est une zoonose qui peut également atteindre d'autres espèces animales (carnivores sauvages et domestiques notamment).

2. Historique

Les premières descriptions de peste datent de l'Antiquité. Les historiens ont dénombré jusqu'à 41 « pestes » jusqu'à l'ère chrétienne, mais ces descriptions ne sont pas toujours assez détaillées pour pouvoir affirmer avec certitude qu'il s'agissait bien de peste (Brygoo, E.R., 1974). La bible décrit une épidémie chez les Philistins en 1320 avant J.-C.

Ces deux derniers millénaires, la peste s'est répandue au travers des continents, causant la mort de millions de personnes. On décrit trois grandes pandémies de peste. La première pandémie, nommée peste Justinien, ravagea l'Asie, l'Afrique et l'Europe, de 542 à 546. On estime qu'elle fut responsable de 100 millions de morts. La deuxième pandémie, dite « peste noire », apparut entre 1347 et 1350 et fut suivie de nombreuses autres épidémies du XIV au XVIII^e siècle en Europe, en Asie et en Afrique. Elle décima un tiers de la population européenne et serait responsable de 50 millions de morts. La troisième pandémie débuta sans doute dans la province chinoise de Yunnan en 1855 et atteignit Canton et Hong Kong en 1894 puis Bombay en 1898. Elle envahit rapidement le reste du monde via les transports maritimes (Perry, R.D. et Fetherson, J.D., 1997). En dix ans, elle toucha ainsi 77 ports de 5 continents (Afrique, Asie, Amérique du Nord et du Sud, Australie et Europe) (OMS, 2002). C'est au début de cette pandémie que furent découverts l'agent étiologique, les modes de transmission et les moyens de contrôle. C'est cette pandémie qui sévit encore actuellement dans le monde.

3. Etiologie

3.1. Découverte de *Yersinia pestis*

Yersinia pestis fut découverte en juin 1894, par Alexandre Yersin et Shibasaburo Kitasato indépendamment et à quelques jours d'intervalle. Kitasato fut initialement crédité de la découverte mais la bactérie découverte par Yersin correspond mieux aux descriptions actuelles de *Y. pestis*, les isolats de Kitasato étant sans doute contaminés par des pneumocoques. Yersin est donc crédité de la découverte. Il guérit un patient avec de l'antisérum de lapin en 1896 et fit le rapprochement entre les rats et la maladie.

3.2. Classification

L'agent étiologique de la peste est une bactérie, du groupe des protéobactéries, de la subdivision gamma, de la famille des *Enterobacteriaceae*, du genre *Yersinia* et de l'espèce *pestis* (NCBI, 2002). Il est également appelé « bacille pesteux » ou « bacille de Yersin ».

Le genre *Yersinia* comprend 11 espèces dont 3 sont pathogènes pour l'homme : *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* et *Y. pestis*. *Yersinia pestis* aurait évolué de *Y. enterocolitica* il y a environ 1 500 à 20 000 ans (Achtman, M. et al., 1999). *Y. enterocolitica* est une bactérie qui affecte l'homme et certaines espèces animales (lapin, rongeurs, caprins, singe...). Les porcs sont des porteurs asymptomatiques, et la majorité des autres animaux sont résistants à l'infection. La contamination a lieu par voie orale (viande de porc contaminée, aliments contaminés par des fèces, eau, lait) provoquant une iléite, de la fièvre et des diarrhées pouvant être sanguinolentes. Les complications secondaires sont rares mais graves : ulcération de l'intestin et du colon, perforation, péritonite, thrombose de la veine cave caudale, gangrène de l'intestin. *Y. pseudotuberculosis* est une bactérie présente dans l'environnement souillé par les fèces, elle est très pathogène pour les animaux (peut évoluer en septicémie), un peu moins pour l'homme chez qui elle est néanmoins responsable de fièvre, de douleurs abdominales, de diarrhée, d'inflammation des nœuds lymphatiques mésentériques, voire de nécrose intestinale. Les complications les plus fréquentes sont un érythème noueux et une polyarthrite. *Y. ruckeri* est pathogène pour les poissons et provoque la maladie de la bouche rouge (*red mouth disease*) chez la truite arc-en-ciel. *Y. rohdei* et *Y. aldovae* ne semblent pas impliqués dans des pathologies. *Y. bercovieri* et *Y. mollaretii* ont été

récemment dissociées de *Y. enterocolitica*. Le pouvoir pathogène des 3 autres espèces, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* et *Y. kristensenii*, est mal défini ; elles pourraient être des pathogènes opportunistes de l'homme ou des animaux.

Il y a 3 biotypes de *Y. pestis* qui se distinguent par la conversion du nitrate en nitrite et la fermentation du glycérol : Antiqua (capable des deux réactions), Orientalis (convertit le nitrate) et Medievalis (fermente le glycérol). Ces biotypes ne se distinguent pas sur le plan de la virulence. Antiqua est responsable de la première pandémie, Medievalis de la deuxième et Orientalis de la troisième.

Le ribotypage a permis de distinguer 16 ribotypes différents. Il existe une relation entre les biovars et les ribotypes puisque les souches du biovar Orientalis correspondent aux ribotypes de A à G, celles du biovar Antiqua F à Q et celles du biovar Medievalis O et P (Guiyoule, A. *et al.*, 1994). Les trois pandémies pourraient être dues aux ribotypes O et B. La première pandémie serait due au biovar Antiqua ribotype O, la deuxième serait due à une souche du biovar Medievalis ribotype O, qui serait un mutant de la souche responsable de la première pandémie (ce mutant ne pourrait pas réduire le nitrate). La troisième pandémie serait due au biovar Orientalis, ribotype B (Guiyoule, A. *et al.*, 1994). Trois nouveaux ribotypes (Q, R et T) ont été mis en évidence à Madagascar récemment (Guiyoule, A. *et al.*, 1997).

3.3. Caractéristiques bactériologiques

Y. pestis est un coccobacille gram négatif, immobile à 25 et à 37 °C (contrairement aux autres espèces du même genre), non sporulé, anaérobie facultatif, de 0,5 à 0,8 micromètre de diamètre et de 1 à 3 micromètres de long (Smego, R.A. *et al.*, 1999). Le genre *Yersinia* est non capsulé sauf *Y. pestis* qui développe une enveloppe ou fraction 1 (antigène F1) au delà de 33 °C. Le bacille pesteux se colore de façon bipolaire avec les colorations au Giemsa, de Wright et de Wayson.

Il croît à partir de 4 °C jusqu'à environ 40 °C, avec un optimum situé entre 28 et 30 °C. Le pH optimal pour la croissance est compris entre 7,2 et 7,6 ; cependant il tolère des pH variant de 5 à 9,6 (Perry, R.D. et Fetherston J.D., 1997). Il croît sur les milieux usuels utilisés pour les *Enterobacteriaceae* : agar peptoné, milieu au sang, agar de MacConkey, milieu pour *Salmonella* - *Shigella*. Les colonies sont lactase négatives et n'apparaissent qu'au bout de 48 heures. Cette bactérie a peu de réactions positives : ONPG, fermentation du glucose, mannitol, arabinose, tréhalose et esculine. C'est une bactérie catalase positive, oxydase négative.

Y. pestis est un pathogène intracellulaire facultatif. Il se multiplierait dans les cellules seulement au début de l'infection ; ensuite la croissance extra-cellulaire dominerait.

3.4. Sensibilité

Y. pestis est sensible à la chaleur, à la dessiccation et à tous les antiseptiques usuels. Mais il possède une grande résistance dans le milieu extérieur puisque, en 1963, Mollaret démontre que la bactérie survit jusqu'à 16 mois dans de la terre autoclavée, puis Karimi démontre qu'elle peut survivre jusqu'à 11 mois dans le sol en conditions naturelles (1963). Elle pourrait aussi survivre jusqu'à 18 mois dans les déjections de puces et 11 jours dans les cadavres d'insectes hématophages. L'existence d'une forme viable non cultivable qui permettrait la survie du bacille dans la terre (« peste endogée »), évoquée par Yersin peu de temps après la découverte du bacille puis reprise par d'autres chercheurs, reste contestée.

3.5. Facteurs de virulence

Le bacille possède de nombreux facteurs de virulence chromosomiques et plasmidiques qui lui permettent de survivre et de se multiplier dans des phagocytes et de se disséminer chez son hôte. La majorité des souches de *Y. pestis* ont trois plasmides de 9,5, 70-75 et 100-110 kb respectivement nommés, pour la souche KIM, pPCP1, pCD1 et pMT1. Selon les souches, on peut trouver d'autres plasmides de tailles variables et dont certains sont peut-être issus de ces trois plasmides (Perry, R.D. et Fetherson J.D., 1997).

Le plasmide de 9,5 kb (pPCP1) est propre à *Y. pestis*, il code pour un activateur du plasminogène, une coagulase et une pesticine (Carniel, E. et Mollaret, H.H., 1990). La présence du plasmide de 70-75 kb (pCD1) conférant une dépendance au calcium, des systèmes de transport du fer (antigènes V et W) et codant pour les Yops (*Yersinia outer membrane proteins*) est indispensable à l'expression de la virulence. Le plasmide de 100-110 kb (pMT1) code pour la toxine murine et pour l'antigène F1. L'antigène F1 est une protéine qui forme une sorte de gel encapsulant ou enveloppant le bacille. Cette protéine est synthétisée lorsque le bacille est à 37 °C, elle n'est donc pas synthétisée lorsque le bacille est dans la puce. Elle lui permettrait de résister à la phagocytose, mais son rôle n'est pas encore complètement élucidé. C'est aussi un antigène protecteur.

4. Epidémiologie

4.1. Epidémiologie descriptive

La peste est une zoonose qui affecte surtout les rongeurs ; la transmission à l'homme n'influe pas sur la survie à long terme de *Y. pestis*.

4.1.1. Répartition géographique actuelle

La peste sévit actuellement dans les zones tropicales et subtropicales ainsi que dans certaines zones chaudes de pays tempérés. Sa répartition géographique est comprise entre le 55° degré Nord et le 40° degré Sud. Au sein de cette zone, elle est absente là où il n'y a pas de rongeurs (certains déserts, forêts de montagne...) (OMS, 1999). La figure 1 illustre la répartition mondiale des foyers de peste selvatiques (dits aussi « foyers naturels »).

Figure 1 : Répartition des foyers de peste selvatiques dans le monde

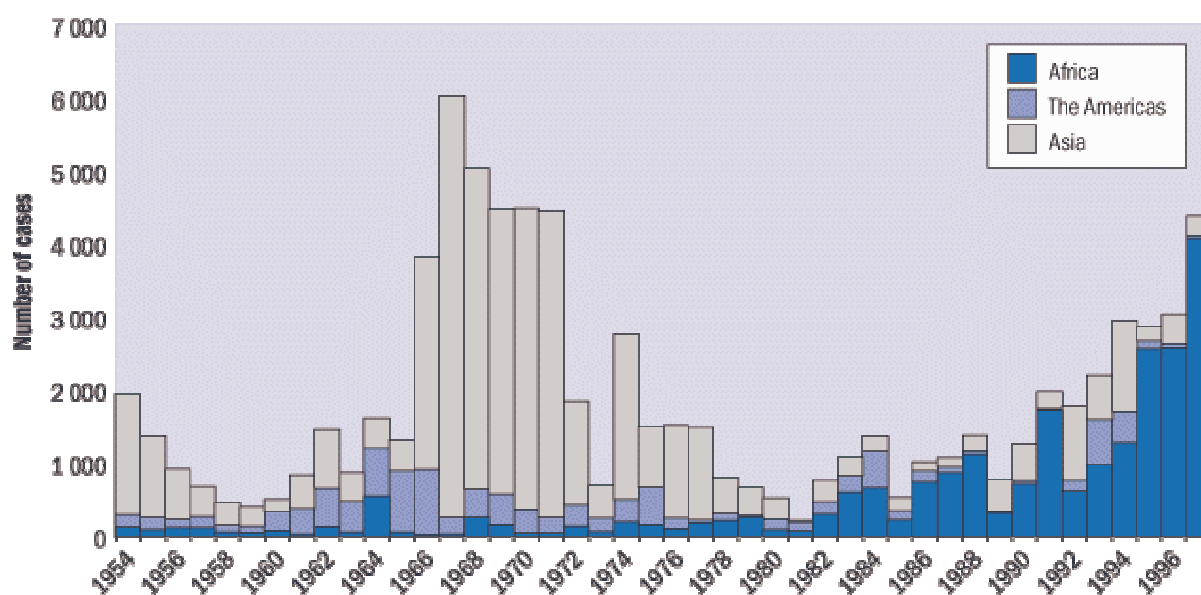


D'après OMS, 2002

De 1954 à 1997, 80 613 cas de peste, entraînant 6587 décès, ont été déclarés dans 38 pays. Durant cette période, sept pays ont déclaré des cas chaque année : il s'agit du Brésil, de la République Démocratique du Congo, de Madagascar, de Myanmar, du Pérou, des Etats-Unis et du Vietnam (OMS, 2002).

Depuis 1950, un changement de la répartition géographique de la peste s'est opéré dans le monde. Au milieu des années 1950, la peste sévit surtout en Asie, et un peu en Amérique. A la fin des années 1960 et dans les années 1970, une très grosse épidémie frappe le Vietnam : entre 1966 et 1980, 30472 cas de peste (dont des cas suspects) sont déclarés. Puis dans les années 1980, la peste change de continent, et des épidémies touchent 13 pays d'Afrique (Afrique du Sud, Angola, Botswana, Kenya, Libye, Madagascar, Malawi, Mozambique, République Démocratique du Congo, Ouganda, Tanzanie, Zambie et Zimbabwe). Actuellement la peste continue de flamber en Afrique (figure 2).

Figure 2 : Répartition géographique des cas de peste dans le monde de 1954 à 1997



D'après OMS, 2002

4.1.2. Espèces sensibles

4.1.2.1. Les rongeurs

4.1.2.1.1. Généralités sur les rongeurs et leur rôle dans l'épidémiologie de la peste

L'ordre des rongeurs est caractérisé par l'adaptation des incisives au rongement : les deux paires d'incisives n'ont pas de racines et poussent en continu à partir d'une couronne de pulpe. Les rongeurs sont des mammifères très prolifiques et abondants. Leur capacité d'adaptation dans de nouveaux milieux et leur régime omnivore font qu'ils sont présents en grand nombre sur tous les continents.

Les rongeurs peuvent se reproduire toute l'année si les conditions climatiques sont optimales et si les conditions d'alimentation et d'abri sont favorables. Théoriquement, une femelle peut avoir une portée toutes les trois semaines. Le rat noir arrive à maturité à 3 mois et le surmulot à 3,5 mois. La gestation dure environ 22 jours (+/-2), et entre 8 et 15 petits naissent par portée. La fécondation peut avoir lieu dans les 24 heures suivant la mise-bas (oestrus post partum). Les petits naissent sans poils et sont nidicoles. Ils sont sevrés à 28 jours et commencent alors à sortir du nid. La durée de vie du rat noir est d'une année environ dans la nature (entre 6 mois et plusieurs années).

Bien que la peste soit surtout une maladie des rongeurs, tous ne présentent pas le même degré de sensibilité. L'infection naturelle par *Y. pestis* a été démontrée chez plus de 230 espèces de rongeurs, comprenant des rats, des gerbilles, des marmottes, des écureuils, des chinchillas. Tous ces rongeurs n'ont pas la même importance du point de vue épidémiologique.

R. Pollitzer (1954) a effectué un important travail de recensement des espèces de rongeurs sensibles puisqu'il en a dénombré 184. L'ordre des rongeurs comprend 2 sous ordres, les *Hystricognathi* et les *Sciurognathi*, qui comportent des familles sensibles à la peste. Parmi les *Hystricognathi*, les familles des *Chinchillidae* et des *Echimyidae* sont affectées par la peste. Au sein des *Sciurognathi*, on compte 11 familles dont les deux plus importantes dans l'épidémiologie de la peste sont les *Sciuridae* et les *Muridae*. Parmi les 16 sous-familles de *Muridae*, c'est à celle des *Murinae* qu'appartiennent les rats et les souris (NCBI, 2002). D'autres sous-familles de *Muridae* sont également sensibles, notamment les *Cricetinae* (hamsters), les *Dendromurinae*, les *Gerbillinae*, et les *Otomyinae*.

Certaines espèces sont très résistantes au bacille et jouent un rôle dans le maintien des foyers (*enzootic hosts*). Il s'agit surtout des rongeurs sauvages tels que les *Meriones*, les écureuils du genre *Citellus*, les marmottes, les campagnols et les gerbilles. La séroprévalence peut atteindre 100 %.

D'autres rongeurs, plus sensibles, sont responsables des épidémies humaines. Ils sont appelés des hôtes d'amplification, et la peste prend chez eux la forme d'épizooties meurtrières (ce sont des *epizootic hosts*).

Il est parfois difficile de classer tous les rongeurs dans l'une ou l'autre des catégories. Leur sensibilité peut varier au sein même d'une espèce et les rats les plus résistants sont sélectionnés lors d'épizooties. A ce facteur intrinsèque s'ajoutent des facteurs extrinsèques qui influent sur l'importance des épizooties, tels que la densité des hôtes, l'intensité de l'infestation par les puces, les espèces de puces vectrices et la virulence de la souche bactérienne en cause.

Le rat fait une peste bubonique avec une importante phase septicémique, ce qui permet la contamination de la puce. Il ne fait pas de forme pulmonaire. Dans la population de rats, un certain nombre d'individus vont survivre à l'infection et être immunisés pendant un certain temps. Il existe des formes chroniques chez le rat mais leur rôle épidémiologique semble limité puisque ce sont les phases de septicémie qui permettent la contamination des puces (Brygoo, E.R., 1974).

4.1.2.1.2. Le rat noir *Rattus rattus*

Le rat noir domestique *Rattus rattus*, aussi appelé rat des greniers, ou rat des navires, est un rat qui vit dans des milieux proches de l'homme. Le museau est mince, les oreilles sont grandes et fines, et la queue est généralement plus longue que l'ensemble tête - corps. Il est plus petit que *R. norvegicus* et pèse au minimum environ 70 grammes à la maturité sexuelle, et en moyenne 140 grammes adulte. C'est une espèce nocturne. A l'état sauvage, il vit en petits groupes familiaux. L'espèce est semi-arboricole et peut grimper aux arbres. En milieu tropical, il niche souvent à l'extérieur, dans les arbres. A l'intérieur, il se loge dans toutes sortes de constructions : maisons, commerces, entrepôts, poulaillers, granges, silos...

Le rat noir appartient à la famille des *Muridae*, et à la sous famille des *Murinae*. C'est un hôte très sensible à la peste, ce qui pose le problème de son rôle en tant que réservoir puisqu'un réservoir n'est généralement pas la victime principale de la maladie. Il développe une phase de septicémie qui permet l'infection des puces. De plus, c'est un rat domestique donc fréquemment en contact avec l'homme. Ces deux caractères en font l'hôte privilégié impliqué dans la transmission à l'homme.

Des travaux archéozoologiques font le parallèle entre la répartition limitée de *Rattus rattus* autour des ports et axes fluviaux et la dispersion de la première pandémie autour de ces mêmes axes. Lors de la deuxième pandémie, on retrouve une très forte augmentation de la population de rats et une distribution beaucoup plus large, ce qui là aussi converge avec la portée géographique de la deuxième pandémie (Audoin-Rouzeau, F. 1999). Le rat noir a colonisé tous les continents.

4.1.2.1.3. Le surmulot *Rattus norvegicus*

Le rat brun ou rat gris ou rat d'égout ou encore surmulot, *Rattus norvegicus*, présente un museau large, des oreilles petites, des yeux petits et une queue large mais plus courte que la longueur tête - corps. Il est plus robuste que le rat noir et pèse en général plus de 100 grammes à la maturité sexuelle et en moyenne 250 grammes adulte. Il est originaire d'Asie. L'espèce est grégaire, les colonies peuvent atteindre plusieurs centaines d'individus. Tout comme *R. rattus*, c'est une espèce nocturne. En zone urbaine et semi-urbaine, il vit à l'intérieur et autour des habitations, dans les entrepôts, caves, commerces, granges, silos, greniers, porcheries, poulaillers, égouts... Il vit souvent dans les interstices des murs et des sols et sous les tas de déchets. A l'extérieur, il vit souvent près de l'eau, dans les fossés, le long des ruisseaux et marécages, ainsi que dans les haies et remblais. Il a aussi colonisé tous les continents.

Rattus norvegicus est beaucoup moins sensible à la peste. Il est moins proche de l'homme et fuie plus vite. Il a tendance à remplacer *Rattus rattus* dans de nombreuses villes. Le fait qu'il soit moins proche de l'homme et moins sensible à la peste pourrait contribuer à la diminution du nombre de cas de peste humaine dans les villes où il a supplanté *R. rattus*.

4.1.2.2. Les lagomorphes

Pollitzer (1954) décrit 14 espèces et sous-espèces de lagomorphes chez lesquels la peste naturelle a été confirmée.

4.1.2.3. Les insectivores

Au sein de l'ordre des *Insectivora*, les musaraignes (qui appartiennent aux familles des *Soricidae* et des *Tenrecidae*, sous famille des *Oryzorictinae*) et les tenrecs (de la famille des *Tenrecidae*, sous famille des *Tenrecinae*), peuvent être infectés par la peste et jouer un rôle, notamment dans le maintien des cycles pesteux.

4.1.2.4. Les carnivores

Les carnivores sauvages et domestiques peuvent également s'infecter via une piqûre de puce ou en consommant un rongeur infecté. Les matières virulentes sont le pus des nœuds lymphatiques abcédés, la salive, les particules respiratoires lors de forme pulmonaire et le sang lors de bactériémie. La bactérie se retrouve aussi dans les déjections de puces. La transmission à l'homme peut se faire par simple contact avec les matières virulentes, ou lors de morsure ou de griffure (Servantie, J.-J., 2000). Les chats sont plus sensibles et sont plus au contact des rongeurs que les chiens ; ils constituent ainsi une source de contamination de l'homme plus fréquente. Entre 1977 et 1998, 7,7 % (23/297) des cas de peste humaine survenus dans 8 Etats dans l'ouest des Etats-Unis étaient dus à une contamination par des chats (Gage, K.L. *et al.*, 2000). Dans 5 cas sur 23, la transmission à l'homme s'est faite par voie aérienne à partir de chats présentant une peste pulmonaire ou des lésions orales ; ces 5 cas humains présentèrent une peste pulmonaire. Pour les 18 autres cas humains (peste bubonique ou septicémique), 8 d'entre eux avaient été griffés et les 10 autres avaient manipulé des chats ou des cadavres de chats.

Le chien peut être utilisé comme animal sentinelle car il est moins sensible à la peste et développe une immunité durable. Il a ainsi fait l'objet de surveillance sérologique en Afrique (Kilonzo, B.S. *et al.*, 1993) à Madagascar (Rajerison, M.E., 1999) et au Canada (Leighton, F.A. *et al.*, 2001). Dans ce pays, le coyote a également été utilisé comme animal sentinelle. Le coyote s'infecte en mangeant des rongeurs morts ou malades ; ainsi l'examen d'un seul coyote renseigne sur toute une population de rongeurs (Acha, P.N. et Szyfres, B., 1989).

4.1.2.5. Autres mammifères

On a rapporté des cas d'infection naturelle chez le chameau et les petits ruminants (mouton et chèvre) en URSS, en Libye, au Liban (Christie, A.B. *et al.*, 1980) et en Arabie Saoudite. L'homme pourrait s'infecter en dépeçant un chameau ou en mangeant de la viande (de chameau) peu ou pas cuite. De nombreuses autres espèces sont sensibles lorsqu'elles sont infectées expérimentalement, sans pour autant que des cas d'infection naturelle n'aient été décrits.

4.1.2.6. L'homme

L'homme est victime de la peste. Il ne permet pas le maintien des cycles. Il est contaminé par la piqûre d'une puce infectée ou bien par transmission aérienne lors de contact avec un homme ou, beaucoup plus rarement, un animal (tel que le

chat), présentant une forme pulmonaire. Plus rarement, il est contaminé par morsure ou griffure ou encore contact avec de la matière virulente. Il pourrait être contaminé par ingestion de viande de chameau (en URRS), mais cela reste à démontrer.

4.1.3. Espèces vectrices

4.1.3.1. Le vecteur principal : les puces

4.1.3.1.1. Biologie des puces

Les puces appartiennent à l'embranchement des arthropodes, à la classe des Insectes et à l'ordre des *Siphonaptera*. Ce sont des insectes à métamorphose complète et dont les adultes sont caractérisés par un corps aplati latéralement et une forte aptitude au saut. Les adultes des deux sexes sont hématophages et parasitent essentiellement les mammifères mais aussi les oiseaux.

Les oeufs, de 0,3 à 0,5 mm de diamètre, blancs-jaunes, sont pondus, ou tombent à terre, dans la litière de l'hôte ou dans les poussières des habitations. Ils se développent en une semaine en larves vermiformes de quelques millimètres de long. Les larves présentent un phototropisme négatif et sont très hygrophiles. Elles se nourrissent de débris divers (poils, squames, poussières, déjections de puces...) Trois stades larvaires se succèdent, qui durent chacun 2 à 6 jours. Le dernier stade tisse un cocon qui abrite la nymphe ou pupe. La pupe est un stade immobile qui ne s'alimente pas. Le stade nymphal dure 1 à 2 semaines en général, mais il peut aussi représenter un stade quiescent qui dure alors plusieurs semaines. Puis la nymphe se métamorphose en adulte. Les adultes copulent et recherchent un hôte pour leur premier repas de sang. La reproduction est permanente même si elle dépend de l'alimentation, sans qu'il y ait pour autant de cycle gonotrophique. Les puces vivant dans le sol des terriers ne se nourrissent que tous les 2 à 4 jours alors que celles vivant sur leur hôte se nourrissent tous les jours, voire plusieurs fois par jour. La longévité des adultes dépend des espèces, du sexe et des conditions du milieu, mais elle est en moyenne de 10 mois (*Xenopsylla cheopis* vit 5 mois à 20° C et à 90 % H.R.). La capacité de survie en l'absence d'hôte reste grande (plusieurs mois pour certaines puces, 38 jours pour *X. cheopis* à 7-10 °C, avec un air saturé).

L'optimum de température et d'humidité des puces est étroit : entre 22 et 24 °C. et plus de 80 % d'humidité pour *X. cheopis*. Les puces surmontent ces contraintes en vivant sur des hôtes ayant des abris où les écarts de température et d'humidité sont faibles et en adoptant des phases à métabolisme ralenti lorsque les conditions sont défavorables. Chez *X. cheopis*, le cycle peut ainsi durer de 18 jours

à 20 mois : l'embryogenèse peut durer de 4 à 10 jours, la phase larvaire de 11 à 84 jours, le stade nymphal de 14 jours à 6 mois. (Rodhain, F. et Perez, C., 1985).

Les puces vivent en contact étroit avec leur hôte même si leur fixation est souvent intermittente. Elles sont généralement associées à des hôtes qui vivent dans des abris dans lesquels ils reviennent périodiquement tels que les rongeurs, les carnivores, les oiseaux, l'homme... Certaines espèces vivent en permanence sur leur hôte et ne le quittent que pour aller sur un autre hôte, comme par exemple *X. cheopis*. D'autres espèces sont dites nidicoles : elles vivent dans le terrier de l'hôte et ne vont sur leur hôte que pour la prise alimentaire. Enfin il existe aussi des espèces sédentaires qui vivent fixées sur leur hôte comme *Echidnophaga gallinacea* (volailles) ou *Spilopsyllus cuniculi* (lapin), ou encore *Tunga penetrans* (qui vit enchâssé dans les tissus de l'hôte) (Rodhain, F. et Perez, C., 1985).

4.1.3.1.2. Espèces de puces impliquées

Les puces sont les principaux vecteurs de la peste. On doit la découverte de leur rôle de vecteur à Simond, en 1898 : il prouve expérimentalement que la peste est transmise entre rats par les puces. Plus de 120 espèces de puces sont associées au bacille pesteux, mais elles sont des vecteurs plus ou moins efficaces. Au sein même d'une espèce, il peut exister de grandes différences de capacité vectorielle en fonction des souches de puces. Une douzaine d'espèces de puces cosmopolites sont impliquées dans les foyers de peste domestiques mais de nombreuses autres espèces sont impliquées dans les foyers de peste naturels ou selvatiques.

La puce *Xenopsylla cheopis*, puce du rat *Rattus rattus*, est le vecteur classique de la peste. Elle est très cosmopolite et se rencontre entre 35° de latitude nord et 35° sud (Rodhain, F. et Perez, C., 1985). Elle quitte très facilement le rat pour piquer l'homme.

D'autres puces peuvent être impliquées, telles que *Xenopsylla brasiliensis*, qui est vectrice de la peste dans les zones rurales en Amérique du Sud, en Afrique et en Inde. Elle supporte moins bien les fortes chaleurs mais supporte mieux la sécheresse que *X. cheopis*. Elle est parfois plus fréquente que *X. cheopis* dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne. *X. astia* parasite les rats et les gerbilles. Elle est responsable de petites épidémies en Asie. Le rôle de *Pulex irritans*, la puce de l'homme et de nombreuses espèces animales, cosmopolite, est contesté. Certains pensent qu'elle est capable de transmettre la peste : elle s'infecte et, dans des conditions expérimentales, avec un très grand nombre de puces, on peut reproduire la transmission du bacille. Avec des lots de 60 et 80 puces nourries sur une souris malade, Burroughs (1947) réussit à contaminer deux cobayes qui moururent de peste 10 et 15 jours plus tard. D'autres auteurs mettent en doute son rôle épidémiologique, mais il semble qu'elle pourrait jouer un rôle important dans certains foyers familiaux et lors d'épidémies au Maroc (Delanoë, P., 1932). Il semble qu'elle transmette le bacille non pas grâce au phénomène de blocage

proventriculaire mais plutôt de façon mécanique par ses pièces buccales. (Rodhain, F. et Perez, C., 1985). *Nosopsyllus fasciatus*, presque cosmopolite, est aussi impliquée. C'est une des espèce de puces de rat la plus fréquente en Europe.

On peut également citer *X. vexabilis* (îles du Pacifique), *X. buxtoni* (Iran), *Synosternus pallidus* (Sénégal), *Synosternus cleopatrae* (Mauritanie et Sahara occidental), *Synopsyllus fonquerniei* (Madagascar) et *Diamanus montanus* (Etats-Unis, chez les *Sciuridae*) (Rodhain, F. et Perez, C., 1985). Les puces des carnivores domestiques *Ctenocephalides felis* et *C. canis* peuvent aussi transmettre la peste à l'homme, mais ne semblent pas jouer un rôle épidémiologique important.

4.1.3.1.3. Infection de la puce

La puce pesteuse a une longévité réduite puisqu'elle présente alors un blocage proventriculaire qui va la gêner dans la prise de ses repas et qui va engendrer son intoxication. Ce blocage proventriculaire n'existe que chez les puces et ne se produit qu'avec *Y. pestis*. Lors de la prise d'un repas sanguin sur un hôte en phase de bactériémie, la puce va ingérer des bacilles pesteux. Chez certaines puces, le bacille va pouvoir se multiplier dans l'estomac de la puce. Il y a alors formation en quelques jours (10 à 20 jours chez *X. cheopis*), d'un bouchon bactérien dans l'estomac et dans le proventricule. Le proventricule est un organe situé entre l'œsophage et l'estomac, et qui comporte de fines dents dirigées vers l'estomac. Son rôle est d'aider à rompre les hématies et d'empêcher la régurgitation. Le bouchon est composé de bacilles et de fibrine à partir du sang ingéré qui apparaît sous l'influence de la coagulase de *Y. pestis* et d'une enzyme protéolytique provenant de la muqueuse digestive de la puce. Il est responsable de deux phénomènes : il empêche les aliments d'atteindre l'estomac et les bacilles qu'il contient vont produire des toxines. La puce affamée répète les prises alimentaires. Lors de ces tentatives de repas, la puce ingurgite du sang qui va se contaminer au contact du bouchon puis être régurgité dans l'hôte. C'est ainsi que la puce infectée contamine de nouveaux hôtes. Le nombre de bacilles transmis par une piqûre est variable, en fonction de l'espèce de puce, son taux de contamination, la température... Même si ceci est probablement surestimé, Burroughs (1947) estime que *X. cheopis* transmettrait de 11 000 à 24 000 bacilles par piqûre.

Ce blocage proventriculaire peut être complet ou partiel. La fréquence du blocage varie selon les espèces de puces. Même si toutes les puces présentant des blocages ne transmettent pas la peste, quasiment toutes les puces impliquées dans la transmission de la peste présentent un blocage. Les *Ctenophtalminae* ne présentent jamais de blocage. En revanche, 32 % des *Pulex irritans* et 60 % des *X. cheopis* présentent un blocage proventriculaire (Rodhain, F. et Perez, C., 1985). D'un point de vue épidémiologique, une espèce de puce présentant un fort pourcentage de puces bloquées et un blocage de forte intensité sera une vectrice plus efficace. En effet, lors de blocage partiel, la puce parvient à se nourrir à partir de 2 ou 3 hôtes seulement alors que lors de blocage complet, elle échoue dans toutes ses tentatives et multiplie ses repas. D'un autre côté, il est probable que la survie des puces bloquées soit plus courte.

X. cheopis est peu sélective vis-à-vis de son hôte et passe facilement du rat à l'homme. En particulier, elle quitte très rapidement les rats morts. C'est ainsi qu'elle contamine l'homme, et c'est pourquoi on voit souvent des flambées de cas humains survenant après une épizootie murine.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de transmission ovarienne du bacille pesteux chez la puce.

4.1.3.2. Autres espèces vectrices

Les autres arthropodes pouvant être vecteurs sont d'importance mineure. En effet, la plupart d'entre eux ont pu être infectés de façon expérimentale au laboratoire, mais ils ne sont pas tous infectants *in naturae*. On peut citer les poux de l'homme, *Pediculus humanus* var *corporis*, ceux du porc, *Haematopinus suis*, et ceux des écureuils fouisseurs de Californie, *Neohaematopinus columbianus*, qui s'infectent et peuvent transmettre la peste à des rongeurs au laboratoire. Le bacille pesteux a aussi été retrouvé chez plusieurs espèces de tiques. Les tiques du genre *Hyalomma* peuvent transmettre la peste à des rongeurs. Les mouches telles que les *Stomox* pourraient transmettre la peste exceptionnellement, dans l'heure suivant leur piqûre d'un animal infecté. Elles n'auraient en fait aucun rôle épidémiologique. Les moustiques pourraient s'infecter mais ne transmettraient pas le bacille. Enfin les punaises des lits, *Cimex lectularius*, et d'autres acariens comme *Lypoyssus nagoyoi* (*Dermanyssidae*) pourraient également être des vecteurs secondaires (Pollitzer, R. 1954).

Finalement, on peut considérer que seules les puces jouent un rôle dans l'épidémiologie de la peste.

4.1.4. Réservoirs

Les foyers de peste humaine présentent le plus souvent des manifestations périodiques de peste. Après une période de silence apparent plus ou moins longue, la peste réapparaît sous une forme épidémique sans pour autant qu'il y ait eu de nouvelle introduction du bacille. Le problème du maintien de la peste dans certaines zones n'est pas encore complètement élucidé.

Dans certaines zones, des rongeurs sauvages peu sensibles, infectés de façon latente ou chronique, constituent sans doute des réservoirs de peste. Ils constituent des foyers de peste naturelle ou selvatique. Ils seraient à l'origine d'épizootie chez des espèces plus sensibles et plus proches de l'homme, ces épizooties précèderaient les épidémies humaines. Le bacille peut aussi survivre pendant l'hiver chez des rongeurs hibernant comme c'est décrit chez les marmottes en Sibérie et chez les chiens de prairie aux Etats-Unis. La maladie circule chez les

marmottes pendant toute la période chaude ; les marmottes infectées juste avant l'hiver ne développeraient pas la maladie mais seraient des porteuses asymptomatiques pendant l'hibernation. Au réveil, elles présenteraient alors une peste clinique, aiguë, responsable de la circulation de la maladie l'année suivante (Pollitzer, R., 1954).

Cependant, dans certaines zones, l'existence d'un réservoir constitué par des rongeurs résistants n'a pas été mise en évidence. Ce schéma épidémiologique n'est donc pas valable partout. Il existe en effet des zones où seuls sont présents les rats noirs, sensibles à la peste. Le rat noir semble ainsi parfois jouer à la fois le rôle de réservoir et d'espèce victime. Cela ne serait possible que grâce à ses capacités de reproduction et de recolonisation et grâce à la sélection de rats moins sensibles (Brygoo, E.-R., 1966, IRD, 2002).

D'autres hypothèses envisagent la conservation du bacille dans les puces. Suite à une épizootie murine, les puces pourraient rester dans les terriers des rongeurs en attente de la recolonisation de ces terriers par d'autres rongeurs. Certaines puces pourraient rester infectées 365 jours (Acha, P.N. et Szyfres, B., 1989).

Une autre hypothèse serait une conservation endogée de la peste. Le sol serait alors un réservoir responsable de foyers invétérés (Mollaret, H.H., 1963). Le bacille a été isolé dans le sol de terriers de rongeurs morts de peste 11 mois auparavant (Karimi, Y., 1963). Le bacille pourrait aussi passer à un état viable non cultivable, qui ne pourrait être détecté que par PCR. Cette hypothèse reste contestée.

4.2. Epidémiologie analytique

4.2.1. Sources de *Yersinia pestis*

Le bacille se retrouve dans le pus des nœuds lymphatiques abcédés, dans la salive, dans les particules respiratoires lors de forme pulmonaire et dans le sang lors de bactériémie. Le bacille peut aussi être isolé dans les déjections de puces.

4.2.2. Résistance dans le milieu extérieur

Le bacille résiste jusqu'à 11 mois dans le sol en conditions naturelles (Karimi, Y., 1963). Il pourrait aussi survivre jusqu'à 18 mois dans les déjections de puces et 11 jours dans les cadavres d'insectes hématophages. L'existence d'une forme de survie endogée (« forme viable non cultivable ») reste contestée.

4.2.3. Voies de transmission

Le mode de transmission le plus fréquent est la transmission indirecte par piqûre de puce. La transmission peut aussi se faire par voie aérienne lors de formes pulmonaires entre hommes ou entre les carnivores et l'homme. Il ne s'agit pas d'une véritable transmission aérienne : les particules virulentes sont des micro-gouttelettes ou des aérosols de produits d'expectoration. La contamination ne survient que si la personne est à moins de 2 mètres d'une personne infectée qui tousse. L'homme peut aussi être contaminé par contact avec de la matière virulente : manipulation de cadavres ou de carcasses d'animaux infectés, contact avec de la salive infectée, par exemple lors de morsure ou griffure par un carnivore. La transmission a alors lieu par contact avec une peau lésée ou une muqueuse. Les carnivores peuvent se contaminer en mangeant des rongeurs infectés.

4.3. Epidémiologie synthétique

4.3.1. Formes de foyers de peste

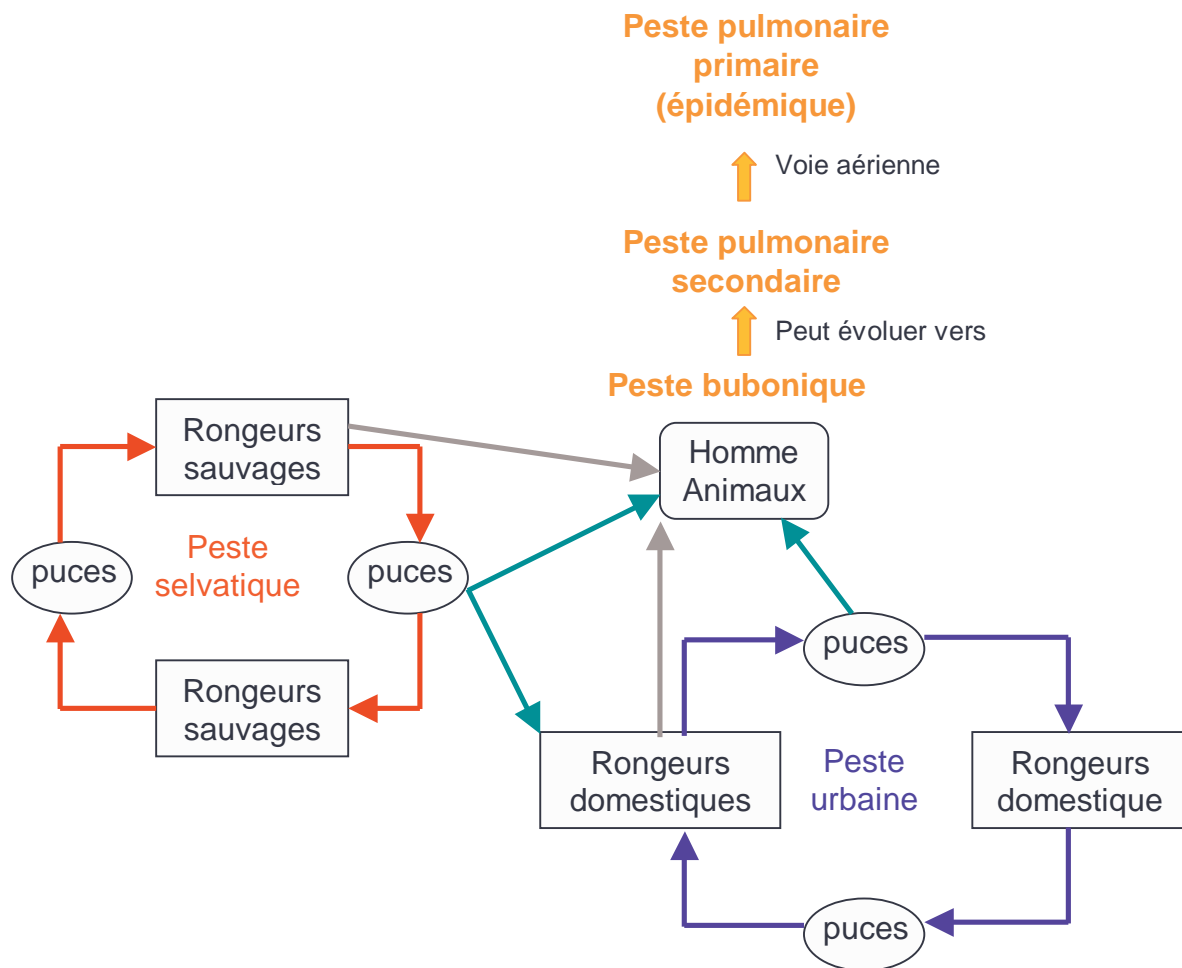
Il existe des foyers de peste naturels ou selvatiques, qui sont des foyers où la maladie circule au sein de populations de rongeurs sauvages sous forme enzootique ou épizootique, l'homme n'étant que rarement contaminé. Les cas humains sporadiques surviennent lors d'incursions de l'homme dans ces foyers, par exemple lors de chasse, de déforestation, de camping... La transmission à l'homme peut se faire de façon indirecte par les puces des rongeurs présentes à l'entrée des terriers ou dans le sol avoisinant ou bien lors de manipulations de la viande de rongeurs ou d'autres animaux infectés. Ces foyers ne sont pas tous identifiés et peuvent passer inaperçus tant qu'il n'y a pas de cas humains. Il en existe en Asie, en Afrique, en Europe, et en Amérique.

Le deuxième type de foyer est le foyer domestique. A partir d'un foyer de peste naturelle, des rongeurs sauvages infectés vont entrer en contact avec des rongeurs domestiques, proches de l'homme. L'épizootie des rongeurs domestiques pourra alors être à l'origine d'épidémies humaines, lorsque les puces affamées quittent les rongeurs morts de peste pour aller se nourrir sur un autre hôte. Une transmission inter-humaine lors de peste pulmonaire peut assombrir le tableau.

4.3.2. Cycle

La figure 3 présente le cycle de peste.

Figure 3 : Cycle épidémiologique de la peste



5. Clinique

5.1. Maladie chez l'homme

Il existe trois formes majoritaires de peste chez l'homme : bubonique, pulmonaire, septicémique. Il existe aussi des formes beaucoup plus rares, telles que les formes pharyngées et méningées.

5.1.1. Peste bubonique

La peste bubonique est la forme de peste la plus fréquente. Elle survient après une piqure par une puce infectée ou éventuellement lors de contamination cutanée par de la matière virulente.

Suite à l'inoculation survient une phase de prolifération au niveau cutané qui peut passer inaperçue ou bien donner lieu à la formation d'une vésicule, d'une pustule ou d'un ulcère. L'infection se propage ensuite par voie lymphatique vers le nœud lymphatique régional et entraîne son inflammation et son hypertrophie. Plusieurs nœuds lymphatiques peuvent être atteints. Leur localisation dépend du lieu d'inoculation : ils peuvent se situer au niveau inguinal ou axillaire (cas les plus fréquents), ou encore au niveau susclaviculaire, cervical, post-auriculaire, épitrochléaire, poplitée ou pharyngé. Les nœuds lymphatiques profonds (intra-abdominaux ou intrathoraciques) peuvent aussi être atteints.

Après une période d'incubation silencieuse de 2 à 6 jours, les symptômes généraux apparaissent : céphalée, frissons, fièvre (hyperthermie de 39 - 40 °C). Parfois des signes gastro-intestinaux s'ajoutent au tableau clinique : nausée, vomissements et diarrhée. Les nœuds lymphatiques sont douloureux puis ils deviennent hypertrophiés. Au début ils sont mobiles ; puis ils sont fixés par une périadénite très douloureuse dite adénopathie douloureuse ou bubon. Les bubons peuvent parfois être masqués par l'inflammation et par de l'œdème. Si le traitement a lieu à ce stade, les bubons primaires régressent lentement et les symptômes généraux disparaissent en 3 à 5 jours. Parfois le bubon persiste et peut suppurer. Il convient alors de l'inciser et de le drainer chirurgicalement. Le pus peut contenir des bacilles vivants.

Lorsqu'il n'y a pas de bubon superficiel mais atteinte d'un nœud lymphatique profond, le malade présente une douleur abdominale suggérant une appendicite, une colite, une entérite ou une cholécystite. Le diagnostic est alors plus difficile.

En l'absence de traitement efficace, l'évolution peut se faire vers la généralisation de l'infection et une mort rapide en une semaine, avant l'ouverture du bubon, ou bien vers l'ouverture et la suppuration du bubon avec une convalescence longue ou parfois une mort retardée par collapsus brutal. Sans traitement, la mortalité varie de 25 à 60 % (Acha, P. N., et Szyfres, B., 1989). Parfois l'infection demeure légère, localisée et passagère (*pestis minor*).

5.1.2. Peste pulmonaire

La forme pulmonaire peut être primitive, lors de transmission inter-humaine aérienne, le malade à l'origine de la contamination étant atteint d'une forme pulmonaire (primaire ou secondaire). Un malade atteint de peste bubonique ou

septicémique peut développer, suite à une phase de bactériémie, une forme pulmonaire dite secondaire. La peste pulmonaire est la forme de peste la plus dangereuse de par son évolution fulminante et sa contagiosité.

La peste pulmonaire primitive a une période d'incubation de 1 à 3 jours. La maladie débute par des frissons, de la fièvre, une céphalée, des douleurs, de la fatigue, et évolue rapidement vers de la toux, des crachats hémoptoïques, des douleurs thoraciques, de la dyspnée, des signes d'hypoxie et de l'hémoptisie. La mort survient si un traitement adapté n'est pas mis en place 18 à 24 heures après le début des symptômes. Sans traitement, la mortalité peut atteindre près de 100 %.

5.1.3. Peste septicémique

La peste septicémique primaire est une bactériémie progressive sans bubon apparent. Elle peut survenir chez des sujets de tous âges mais elle est plus fréquente chez les personnes âgées. La peste septicémique peut aussi être secondaire à toute autre forme de peste non traitée. Le taux de létalité lors de forme septicémique est élevé : de 30 à 50 %.

Les symptômes sont ceux de toute septicémie à bactérie gram négative avec, au début, de la fièvre, des frissons, des céphalées, des troubles gastro-intestinaux. Puis peuvent survenir un syndrome de choc, une coagulation intra-vasculaire, une gangrène, du purpura, une détresse respiratoire, un collapsus cardio-vasculaire et la mort.

Qu'elle soit primaire ou secondaire, la forme septicémique peut entraîner des complications au niveau de différents organes : pneumonie, méningite, endophtalmie, abcès hépatiques ou spléniques ou lymphadénopathie généralisée.

5.1.4. Peste pharyngée

La forme pharyngée survient lors de contamination de l'oro-pharynx avec de la matière virulente. Elle peut avoir lieu via les aérosols émis par une personne (ou un animal) atteint de peste pulmonaire, ou bien lors d'ingestion de viande peu ou pas cuite provenant d'un animal infecté. Il se pourrait également que, suite à une manipulation de matière virulente, des bacilles présents sur les mains soient portés dans la bouche.

Des cas de portage pharyngé asymptomatique sont décrits suite à des contacts avec des personnes atteintes de peste pulmonaire. Lors de forme pharyngée clinique, les symptômes sont semblables à ceux d'une pharyngite virale ou streptococcique. Sans enquête épidémiologique, il est probable que le diagnostic

de pharyngite pesteuse ne soit pas posé, à moins qu'une culture bactérienne ne soit réalisée (OMS, 1999).

5.1.5. Peste méningée

Cette forme peut être une forme primaire, mais fait le plus souvent suite à une peste bubonique ou pulmonaire traitée tardivement ou avec des antibiotiques non adaptés ou bactériostatiques. En particulier, cette forme peut survenir lors de traitement avec des tétracyclines, qui ne sont pas bactéricides et ne traversent pas la barrière hémato-méningée.

Elle est caractérisée par de la fièvre, une céphalée, une rigidité de la nuque, des délires, confusions, obtusions, ou un coma. L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle une pléocytose, surtout des leucocytes polynucléaires, et souvent des bacilles pesteux sont mis en évidence. L'évolution est souvent subaiguë et les séquelles sont rares (OMS, 1999).

5.2. Maladie chez les rongeurs

Les différentes espèces de rongeurs présentent des degrés de sensibilité à la peste très différents. Ainsi, chez les rongeurs, la maladie peut revêtir trois formes : aiguë, chronique ou inapparente. Dans la forme aiguë, les cadavres de rongeurs présentent des bubons hémorragiques et une splénomégalie, sans autres lésions internes. Dans les cas subaigus, les bubons sont caséux et la rate, le foie et les poumons présentent des points de nécrose (Acha, P.N., et Szyfres, B., 1989).

5.3. Maladie chez les carnivores

Le chat est plus sensible à la peste que le chien. Chez le chat, comme chez l'homme, la maladie peut revêtir une forme bubonique avec hyperthermie et lymphadénite suppurée, une forme pulmonaire ou une forme septicémique. Chez le chien, les symptômes sont plus discrets.

Chez le chat, la période d'incubation dure 1 à 2 jours. La forme bubonique est la plus fréquente. On observe une lymphadénopathie avec une hyperthermie. Les nœuds lymphatiques sont hémorragiques, nécrotiques et entourés d'œdème. Si la contamination a eu lieu par ingestion d'un rongeur infecté, les bubons sont le plus souvent situés au niveau de la tête et du cou. Si l'animal survit assez longtemps, les abcès s'ouvrent par une fistule et un pus épais et crémeux s'en écoule. La forme septicémique correspond à un syndrome fébrile puis à un syndrome de choc. La

forme pulmonaire comprend dyspnée, toux, jetage et éternuements. La forme pulmonaire peut être secondaire à une forme bubonique. D'autres signes cliniques non spécifiques peuvent aussi être observés : chassie, vomissements, diarrhée, déshydratation, coma, ataxie, stomatite nécrosante, ulcères faciaux, alopecie partielle, gonflement de la langue et avortements.

Lors d'évolution aiguë, l'animal meurt ou guérit sans traitement au bout d'une semaine. Lors d'évolution chronique, l'animal devient cachectique et meurt 2 à 4 semaines après le début des symptômes. La mortalité atteint 50 % sans traitement (Servantie, J.-J., 2000).

Chez le chien, la maladie est probablement asymptomatique et non diagnostiquée. Parfois on observe un bref état fébrile et/ou une lymphadénopathie submandibulaire.

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic épidémio-clinique

Le contexte épidémio-clinique est important à prendre en compte, notamment la présence de rats, voire la survenue d'une épizootie murine, et la présence de puces. Dans les régions d'endémie, une surveillance murine et entomologique doit être mise en place afin d'avertir les services de santé en cas d'épizootie murine ou de circulation du bacille.

En zone d'endémie, tout bubon doit être considéré comme suspect et faire l'objet d'un prélèvement bactériologique. La peste pulmonaire primitive est caractérisée par une pneumonie très contagieuse et des crachats hémoptoïques. La peste septicémique ne pourra être confirmée que par hémoculture. La peste étant une maladie à déclaration obligatoire auprès de l'OMS et auprès des services de santé de nombreux pays, il conviendra de réaliser un prélèvement en vue d'une confirmation par le laboratoire pour toute suspicion de peste.

6.2. Diagnostic différentiel

La peste bubonique peut être confondue avec diverses causes de lymphadénites : lymphadénite streptococcique ou staphylococcique, mononucléose, maladie des griffes du chat, tularémie... Lorsque ce sont les nœuds lymphatiques profonds qui sont atteints, les symptômes peuvent évoquer une appendicite, une cholécystite, une entérocolite...

La peste septicémique ressemble à toutes les septicémies à bactérie gram négatif.

La peste pulmonaire peut être confondue avec d'autres causes de pneumonies aiguës telles que les pneumonies à pneumocoques, à streptocoques, *Haemophilus influenzae*, le charbon, la tularémie, la légionellose, le syndrome pulmonaire à hantavirus, l'influenza virus.

6.3. Diagnostic de certitude : diagnostic de laboratoire

6.3.1. La bactériologie

Une analyse bactériologique peut être réalisée à partir de prélèvement de sang, de pus de bubon, de crachat, d'écouvillon de gorge, de liquide céphalo-rachidien, ou de raclage de lésions cutanées. La coloration se fait au Giemsa, Gram, Wright ou Wayson, mais elle ne permet pas la confirmation du diagnostic. Pour confirmer le diagnostic, il faut isoler *Y. pestis*. La culture prend 48 heures. Les colonies sont opaques et lisses avec des bords irréguliers. Une présomption de peste peut être faite grâce aux tests biochimiques. On peut confirmer le diagnostic en testant la lyse par un bactériophage spécifique. On peut aussi réaliser l'inoculation à la souris, l'observer pendant 10 jours et si elle meurt, l'autopsier et faire une bactériologie sur le sang et la rate. La bactériologie permet aussi de tester les puces.

La bactériologie reste la méthode de référence. Mais il ne faut pas attendre le résultat de la bactériologie pour débuter le traitement. C'est une des raisons pour lesquelles les tests rapides tels que le test de détection de l'antigène F1 présentent un grand intérêt.

6.3.2. Tests de détection de l'antigène F1

Un test ELISA de détection de l'antigène F1, développé par le Naval Medical Research Institute, a été testé sur le terrain par l'Institut Pasteur de Madagascar. Le prélèvement de choix est un prélèvement de pus de bubon. Sur ce prélèvement, la sensibilité du test est de 98 % et la spécificité de 100 % (Chanteau, S. *et al.*, 2000a). Pour d'autres types de prélèvements tels que l'urine et le sérum, la sensibilité chute à 58 % et 52 % respectivement.

Une bandelette de diagnostic a aussi été testée par la même équipe de l'Institut Pasteur de Madagascar. Cette bandelette détecte aussi l'antigène F1 par une méthode de chromatographie sur papier buvard accompagnée d'une révélation

de l'antigène F1 par un anticorps anti-F1 de lapin marqué avec de l'or. Sa sensibilité est de 98% et sa spécificité est de 100% sur prélèvement de bubon (Chanteau, S. *et al.*, 2000a).

Ces deux méthodes constituent de bons outils pour effectuer un diagnostic rapide et précoce en phase aiguë de maladie ainsi que pour la surveillance. Un nouveau test ELISA et une nouvelle bandelette, permettant de détecter une quantité d'antigène F1 encore plus faible (0,5 ng/ml d'antigène F1 au lieu de 5 ng/ml pour la bandelette), ont été développés et sont produits par les Instituts Pasteur de Paris et de Madagascar (article sous presse). Le test de détection de l'antigène F1 permet de diagnostiquer près de 30 % de cas en plus que la bactériologie (Chanteau, S. *et al.*, 2000a). Le taux d'antigène F1 serait aussi un marqueur de la gravité de l'infection. De plus, il diminue rapidement (48 heures) après le traitement avec de la streptomycine pour atteindre un niveau indétectable vers j3-j4. Il pourrait donc aussi être un marqueur de l'efficacité du traitement (Chanteau, S. *et al.*, 1998a).

6.3.3. Tests sérologiques de détection d'anticorps anti-F1

Les tests sérologiques de type hémagglutination passive ou ELISA indirect permettant la détection d'IgG anti-F1 sont utiles lors d'études rétrospectives, notamment pour confirmer un cas de peste chez un patient qui n'aurait pas été prélevé au moment de la maladie. Les IgG anti-F1 apparaissent entre le 6^e et le 8^e jour de la maladie et leur titre atteint un plateau vers le 13^e jour. La persistance de ces anticorps est d'au moins 6 mois, mais sans doute de plusieurs années.

Le test ELISA, évalué sur le terrain à Madagascar, a une sensibilité de 91,4 % et une spécificité de 98,5 % (Leroy, F., 1997). Son utilisation permet d'estimer la séroprévalence et de la comparer aux cas déclarés. Cela permet d'évaluer le taux de déclaration et de prendre en compte les infections infra-cliniques. Ce test permet aussi d'évaluer la séroprévalence chez les rongeurs afin d'apprécier l'intensité de la circulation du bacille dans ces populations.

Un autre test ELISA, combinant la détection des IgG et des IgM anti-F1, et un test immunoblot ont été évalués en Allemagne, pays indemne de peste mais où les infections à *Yersinia enterocolitica* sont fréquentes. La spécificité du test ELISA, évaluée dans un groupe de donneurs de sang dont 39 % avaient des anticorps contre *Yersinia Outer Protein*, est de 96,1 % et celle de l'immunoblot est de 100 %. Les 5 prélèvements provenant de cas de peste confirmés ont tous réagi positivement avec les deux tests. L'infection par *Y. enterocolitica* ne semble pas influencer sur les tests de détection de l'antigène F1 (Neubauer, H. *et al.*, 2000).

6.3.4. Autres méthodes de diagnostic

D'autres méthodes de diagnostic existent, telles que la PCR et des techniques d'hybridation d'ADN, mais elles ne sont pas utilisées en pratique. Une technique de PCR amplifiant un fragment de 501 paires de bases a été testée à Madagascar sur des prélèvements de pus de bubon. Au laboratoire, elle présente une spécificité de 100 % et une sensibilité de 80,7 % à 89 % (selon si le test de référence est le test ELISA de détection de l'antigène F1 ou la culture). Cependant, dans les conditions de terrain, si la spécificité reste bonne (96 %), la sensibilité est de 50 % (en référence à la culture) ou de 35,2 % (en référence à l'ELISA). Ce test n'est donc pas à recommander comme test de routine sur le terrain (Rahalison, L. *et al.*, 2000).

7. Traitement

Le traitement doit être mis en place précocement, avant les résultats de la bactériologie. Plusieurs antibiotiques sont efficaces contre *Y. pestis*.

- Aminoglycosides : La streptomycine reste l'antibiotique de premier choix car elle est bactéricide, très efficace contre *Y. pestis*, notamment lors de formes pulmonaires. Elle est utilisée à une posologie de 30 mg/kg, jusqu'à 2 g par jour, généralement en intra-musculaire. Elle est cependant toxique (ototoxique et néphrotoxique) et, plutôt que de traiter pendant 10 jours avec cet antibiotique, le relais peut être pris au bout de 3 jours avec un autre antibiotique, souvent des tétracyclines. La gentamicine peut aussi être utilisée.
- Chloramphénicol : C'est une autre molécule de choix pour le traitement de la peste, surtout en cas de peste méningée, pleurale ou endophtalmique, car elle a une bonne diffusion. La posologie est de 50 mg/kg/j toutes les 6 heures par voie orale ou intra-veineuse pendant 10 jours.
- Tétracyclines : Cette famille est bactériostatique mais peut être utilisée pour traiter des cas de peste non compliqués, à raison de 15 mg/j (maximum 1 g au total) par voie orale au début, puis à raison de 25-50 mg/kg/j (maximum 2 g) pendant 10 jours.
- Sulfonamides : Ils ont été utilisés fréquemment contre la peste mais certaines études montreraient une mortalité plus élevée qu'avec les trois antibiotiques précédents.
- Fluoroquinolones : Des fluoroquinolones tels que la ciprofloxacine ont été testés contre la peste *in vitro* et sur des animaux mais il n'y a pas d'études sur l'efficacité chez l'homme.

- Les pénicillines, céphalosporines et macrolides ne sont pas ou sont peu efficaces contre *Y. pestis*.

Il convient aussi de traiter les personnes qui ont été au contact des malades atteints de peste pulmonaire, ainsi que les personnes exposées à des puces infectées, ou qui ont été au contact avec de la matière virulente. En prophylaxie, on utilise les tétracyclines, le chloramphénicol ou des sulfonamides. Les malades atteints de peste pulmonaires doivent être isolés. Le personnel soignant et des laboratoires doivent se protéger (gants, lunettes, masque) lorsqu'ils sont amenés à être en contact avec de la matière virulente.

Les souches résistantes aux antibiotiques sont généralement assez rares. Cependant une souche multirésistante vis-à-vis d'antibiotiques recommandés dans le traitement et la prophylaxie de la peste tels que le chloramphénicol, la streptomycine, la tétracycline, des sulfamides et vis-à-vis d'antibiotiques pouvant être des alternatives aux traitements classiques tels que la spectinomycine, l'ampicilline, la kanamycine et la minocycline, a été isolée en 1995 à Ambalavo, à Madagascar. Cette résistance est conférée par un plasmide qui pouvait se conjuguer à d'autres isolats de *Y. pestis* où il est stable. Ce plasmide pourrait provenir d'une bactérie de la famille des *Enterobacteriaceae* (Galimand, M. *et al.*, 1997). La capacité d'acquérir un plasmide de résistance dans les conditions naturelles, la stabilité des conjugaisons et le fait que ces antibiotiques sont tous utilisés ou utilisables pour traiter la peste sont inquiétants.

Une deuxième souche, résistante à la streptomycine, a été isolée à Madagascar en 2001. La résistance était aussi conférée par un plasmide qui se conjugait facilement avec d'autres isolats de *Y. pestis*. Ce plasmide était différent de celui isolé de la souche multirésistante (Guiyoule, A. *et al.*, 2001). L'acquisition de résistance à la streptomycine, ici encore, pose un grave problème de santé publique puisque que c'est l'antibiotique utilisé en première intention à Madagascar et dans de nombreux autres pays.

8. Prophylaxie

8.1. Prophylaxie médicale

Nous n'envisagerons ici que la prophylaxie vaccinale, la prophylaxie des personnes ayant été en contact avec un malade atteint de peste ou avec de la matière virulente ayant déjà été envisagée ci-dessus. Il existe plusieurs vaccins, vivants ou tués, mais aucun n'est très efficace.

Le premier vaccin fut développé par Girard et Robic à l'Institut Pasteur de Madagascar, à partir d'une souche baptisée EV. Il s'administre en une seule injection et protège 10 jours après pendant une période d'un an. Mais il ne se

conserve que 15 jours sous chaîne du froid. Il fut utilisé avec succès à Madagascar à partir de fin 1935. Ces vaccins vivants atténués furent utilisés en Amérique latine, en Afrique et en URSS (Merlin, M., 1999). Le vaccin vivant EV76 possède une virulence résiduelle responsable de la mort de 1% des souris chez qui il a été testé, sa sûreté d'utilisation chez l'homme est donc sujette à caution.

Les vaccins tués dérivent du premier vaccin Haffkine. Ils nécessitent plusieurs injections et protègent quelques mois. Le plus connu est celui utilisé par les soldats américains pendant la guerre du Vietnam, c'est le « Plague Vaccin de la Fondation Hooper ». Les vaccins cellulaires tués ont des effets secondaires importants et fréquents, ils nécessitent trois injections en deux mois et ils ne protègent pas contre la peste pulmonaire primitive. Les recherches s'orientent vers des vaccins atténués mutants et vers des vaccins sous-unité (Titball, R. W. et Williamson, E. D., 2001).

Les vaccins disponibles ont des effets secondaires importants, ne protègent pas contre la peste pulmonaire et ne protègent pas plus d'un an. Ils ne sont donc plus utilisés dans des programmes de vaccination massive. La vaccination est donc réservée pour le personnel de laboratoires travaillant sur la peste ou sur des rongeurs infectés.

8.2. Prophylaxie sanitaire en zone d'endémie pesteuse

La prophylaxie de la peste repose sur le contrôle des puces vectrices et des rongeurs réservoirs. Ce contrôle peut être préparé et suivi dans le temps grâce à des mesures de surveillance, qui permettent de connaître le cycle épidémiologique en place et ses variations saisonnières, les réservoirs et les vecteurs impliqués. Les mesures de surveillance seront détaillées ultérieurement. La population doit être sensibilisée aux mesures de prophylaxie tout comme elle doit être informée sur le rôle des rats et des puces, la valeur de signal de la mortalité murine, les symptômes et les mesures à prendre en cas de peste.

8.2.1. Lutte contre les vecteurs : désinsectisation

Lors de survenue de cas humains de peste, la première mesure à prendre après le diagnostic et le traitement du malade et des personnes ayant été à son contact ou exposées, est une désinsectisation du foyer. La lutte contre les rongeurs constitue la deuxième mesure à prendre, elle doit avoir lieu après la désinsectisation et non avant. Si les rongeurs sont éliminés avant la désinsectisation, on risque de laisser des puces infectées dans le foyer qui peuvent être à l'origine de nouvelles transmissions et cela d'autant plus qu'on a supprimé les rongeurs, refuge des puces infectées. La lutte contre les puces s'établit à deux niveaux : sur les rongeurs commensaux et sur les rongeurs sauvages.

➤ Lutte contre les puces des rongeurs commensaux

Dans la majorité des foyers urbains ou des villes, les vecteurs sont *X. cheopis*, *X. astia* ou *X. brasiliensis*. Quels que soient les hôtes rongeurs en cause, leurs lieux d'habitats doivent être traités. *R. rattus* et *R. exulans* vivent souvent dans les maisons et bâtiments alors que *R. norvegicus* et *R. bengalensis* ont plus souvent des terriers extérieurs, proches des maisons. L'entrée et l'intérieur des terriers, les chemins empruntés par les rongeurs, le long des murs, la jonction des murs et du toit et les chevrons doivent être traités avec des insecticides. Parfois les maisons sont déjà traitées avec des insecticides dans le cadre de la lutte contre le paludisme ou d'autres maladies vectorielles. Cependant, lors de ces traitements, les formulations des insecticides ne sont pas forcément adaptées à la lutte contre les puces et les terriers de rongeurs ne sont pas traités. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer un traitement spécifique en insistant sur les gîtes des rongeurs.

Les lieux de stockage de nourriture tels que magasins, hangars, entrepôts, greniers à grains... sont souvent infestés par les rats. Il convient de les traiter également, tout en évitant de contaminer les denrées alimentaires avec l'insecticide. Pour cela, on peut appâter les rats dans des pièges. Le piège est imprégné d'insecticide et l'appât peut être ou non empoisonné.

L'aire de la zone à désinsectiser dépend de l'importance du foyer, de la répartition des humains, du nombre de rats et de leur taux d'infection, et de l'index pulicidien. La désinsectisation doit avoir lieu le plus rapidement possible après la déclaration de cas humains, ou mieux, dès que des rats porteurs sont retrouvés. Elle doit être effectuée par des équipes spécialisées. Les mesures de lutte doivent être expliquées à la population afin qu'elle y soit sensibilisée et qu'elle mette en œuvre les consignes à appliquer (telles que de ne pas balayer la poudre insecticide...).

Dans les zones d'endémie ou à forts risques, il convient de mettre en place une surveillance régulière de la population murine et de leur taux d'infestation par les puces afin d'agir avant l'apparition de cas humains.

➤ Lutte contre les puces des rongeurs sauvages

La lutte est bien sûr plus difficile car les rongeurs sont présents sur de larges territoires situés dans le milieu naturel. Ces zones peuvent être difficiles d'accès, la localisation des terriers et des chemins empruntés par les rongeurs est aussi beaucoup plus difficile.

Avant l'apparition du DDT, certains pays utilisaient la fumigation des terriers avec du gaz cyanhydrique. Cela entraîne la mort immédiate des rongeurs et de leurs puces. Mais ce produit présente de nombreux désavantages : il est très toxique pour l'homme, il est parfois difficile d'atteindre l'ensemble du terrier, l'effet est immédiat mais non rémanent.

Le DDT a été utilisé à large échelle, notamment pour contrôler les épidémies de peste. Depuis, d'autres insecticides et de nombreuses méthodes d'application (épandage par avion...) ont été utilisés. Les pièges imprégnés d'insecticide avec appâts permettent aux rongeurs de s'imprégner d'insecticide et de le rapporter dans le terrier. Cette méthode est lourde et suppose d'importants moyens techniques et humains, mais s'avère être assez efficace.

➤ Choix de l'insecticide

De nombreux insecticides sont disponibles sur le marché (organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthréinoïdes...). Le choix de l'insecticide doit tenir compte de la sensibilité des puces à la molécule. En effet, il s'avère que les puces acquièrent relativement facilement des résistances aux molécules utilisées dans le cadre de programmes nationaux de désinsectisation. De manière générale, toute utilisation massive et prolongée d'une substance chimique conduit à terme à la sélection d'individus résistants. C'est pourquoi il faut vérifier la sensibilité des puces aux insecticides avant de les utiliser. Outre l'efficacité, d'autres caractéristiques telles que les contraintes législatives, le prix et les effets sur l'environnement doivent être pris en considération.

8.2.2. Lutte contre les rongeurs

Dans les régions où la peste circule, la lutte contre les rongeurs n'est envisageable qu'après la mise en œuvre de programmes de désinsectisation destinés à réduire l'index pulicidien sinon les puces infectées quittent les rongeurs morts à la recherche d'un nouvel hôte qui peut être l'homme. Dans les régions non endémiques ou bien pendant les périodes où la peste ne circule pas, les mesures de lutte contre les rongeurs sont envisageables en l'absence de mesures de désinsectisation.

Ces mesures de lutte nécessitent d'avoir une connaissance approfondie des espèces présentes et réservoirs, de leur répartition, de leur densité, des variations saisonnières au sein des populations, de leurs mouvements et de leur sensibilité aux rodenticides. Un guide des mesures de lutte est disponible auprès de l'OMS. Il détaille les modalités de plusieurs méthodes de lutte : amélioration de l'hygiène du milieu, protection physique des bâtiments, utilisation de différentes familles de rodenticides, fumigations des terriers, piégeages... (OMS, 1999).

Il existe une très grande variété de pièges. Les premiers pièges étaient les trappes et les lacets. Le piège à ressort a été mis au point au moyen âge. Depuis, des pièges beaucoup plus perfectionnés, avec ou sans appâts, ont été mis au point. On utilise les pièges plutôt que les rodenticides pour éviter que les rats meurent dans des endroits inaccessibles (problèmes d'odeurs), ou bien lorsque les rodenticides risquent d'être en contact avec des aliments ou directement

consommés par l'homme ou d'autres animaux que les rats. Ils sont aussi utilisés lorsque l'on veut étudier les rats capturés. Les appâts dont l'efficacité a été prouvée sont le lard, le beurre d'arachide, le poisson frais ou fumé, la viande ou le pain surtout pour les surmulots, les fruits et les légumes. Les pièges sont disposés à terre, sur le passage des rats, mais aussi en hauteur, notamment pour *R. rattus*. Ils peuvent être encadrés par des planches ou d'autres obstacles afin d'inciter les rats à passer dans le piège. Ils doivent être entretenus quotidiennement : renouveler les appâts et incinérer ou enterrer les rats morts.

Il existe des pièges associant insecticide et rodenticide à action lente tels que ceux inventés par Kartman. Le principe de la méthode de Kartman est d'appâter le rat avec un appât empoisonné à action lente et de l'imprégner d'insecticide. Le but de cette méthode est que le rat, après avoir mangé l'appât et s'être imprégné d'insecticide, revienne dans son terrier pour que l'insecticide atteigne aussi toutes les puces du terrier. C'est pourquoi il faut un rodenticide à action lente. Les pièges sont généralement conçus comme une boîte, ouverte aux deux extrémités et comprenant trois zones : deux zones aux extrémités comprenant de l'insecticide et une zone centrale comportant l'appât. En rentrant, le rat s'imprègne d'insecticide, puis il consomme l'appât et en ressortant il s'imprègne à nouveau d'insecticide. Il mourra quelques jours plus tard, après avoir ramené de l'insecticide dans son terrier.

8.3. Prophylaxie en zone indemne

Dans les pays indemnes de peste, le diagnostic de peste peut être difficile à poser, surtout s'il s'agit d'une forme pulmonaire. Les commémoratifs, notamment la provenance du patient d'une zone endémique doivent conduire à une suspicion de peste devant tout symptôme pouvant y ressembler. Les médecins doivent être régulièrement sensibilisés à cette maladie devenue exotique.

Des mesures de limitation des risques d'importation des rats doivent être mises en place telles que dispositifs anti-rats sur les navires et contrôle des marchandises importées. De la même façon, afin de lutter contre l'importation d'insectes vecteurs de maladies, les avions doivent être désinsectisés.

9. Surveillance

La surveillance a pour but de détecter, voire de prévoir la survenue de cas de peste afin de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires le plus précocement possible. La surveillance doit permettre de :

- connaître les espèces de rats et de puces impliquées dans la survenue de cas humains, comprendre leurs rôles épidémiologiques et les cycles en place ;
- suivre ces populations de rongeurs et de puces afin de connaître leur dynamique, l'indice pulicidien des rongeurs, leur taux d'infection par *Y. pestis*, leur sensibilité aux produits chimiques utilisés pour la lutte ;
- identifier les facteurs de risque ;
- identifier les cas humains le plus tôt possible ;
- suivre l'efficacité de la lutte ;
- prédire la survenue d'épizooties murine et de foyers humains.

Souvent, en zone d'enzootie, les cas humains surviennent de façon cyclique, après des années de silence apparent. La surveillance de la population murine est alors importante pour comprendre la survenue de foyers et pour évaluer les risques.

9.1. Surveillance de la peste humaine

La surveillance des cas humains de peste repose sur un système de détection, confirmation, traitement et déclaration des cas. Elle nécessite d'avoir des structures sanitaires couvrant tout le pays, où le personnel de santé soit formé et reconnaisse les symptômes pouvant évoquer la peste, et où les prélèvements nécessaires à la confirmation du diagnostic soient effectués. Le pays doit également disposer d'un laboratoire pour analyser ces prélèvements ou, le cas échéant, savoir à qui les envoyer, ainsi que des infrastructures afin d'acheminer ces prélèvements. Il doit pouvoir mettre en place des mesures d'urgence afin d'éviter toute propagation lors de peste pulmonaire. L'équipe chargée de la surveillance doit aussi organiser des formations et des campagnes de sensibilisations auprès du personnel de santé.

La définition des cas de peste comporte trois catégories (OMS, 1999). Un cas est dit suspect si le malade présente des symptômes évoquant la peste et quand éventuellement une bactérie gram négative présentant une coloration bipolaire avec la coloration de Wayson ou de Wright est visible à la microscopie. Un cas est dit probable si le test d'immunofluorescence est positif ou lorsque le sérum est positif. Un cas est dit confirmé lorsque la bactérie a été isolée et identifiée par les caractéristiques de culture, par les tests biochimiques et par la lyse par un phage spécifique ou bien lorsque le titre en anticorps quadruple entre la phase aiguë et la convalescence.

Lorsqu'un cas de peste est déclaré, une surveillance active des nouveaux cas doit être mise en place. Une enquête recherchant d'autres cas de peste dans la région impliquée doit être mise en place. Les personnes au contact du malade doivent être traitées s'il s'agit de peste pulmonaire. Sinon, elles doivent surveiller l'apparition de tout symptôme suspect. Les personnes considérées comme ayant survécu à un épisode de peste peuvent être testées avec un test sérologique. L'équipe de lutte doit être prévenue et doit venir effectuer une désinsectisation des maisons et du quartier. Lorsque la surveillance murine et entomologique indique que

le bacille circule, il faut que les acteurs de la surveillance humaine préviennent le personnel de santé du risque potentiel existant.

La déclaration des cas de peste doit être standardisée et comporter l'identification du patient (nom, âge, sexe, lieu de résidence), l'anamnèse, les symptômes observés, les prélèvements effectués et leurs résultats, le traitement effectué. S'il s'agit d'une peste pulmonaire, il est important de retrouver toutes les personnes ayant été en contact avec le malade. Tous les cas doivent être regroupés dans une base de données qui pourront être mises en parallèle avec les données de la surveillance murine et entomologique afin d'être analysées.

9.2. Surveillance murine et entomologique

Les épidémies humaines surviennent souvent après une épizootie murine (sauf dans les cas d'épidémies de peste pulmonaire). C'est pourquoi la surveillance murine et entomologique sert de signal d'alarme. Cette surveillance sert à détecter la circulation du bacille afin de prévenir les épidémies humaines en prenant des mesures de lutte contre les puces, puis contre les rats avant que la maladie ne se propage à l'homme. Elle permet également d'alerter les systèmes de santé afin qu'ils soient prêts à intervenir.

La surveillance murine s'effectue grâce à des piégeages et au ramassage des rongeurs morts afin de déterminer leur index pulicidien et s'ils sont porteurs du bacille ou porteurs d'anticorps. On peut aussi réaliser des examens bactériologiques sur les puces des rongeurs pour évaluer la circulation du bacille.

10. Législation sanitaire

La peste est une des trois maladies soumises aux régulations internationales de la santé et pour laquelle tous les cas confirmés doivent être déclarés dans les 24 heures à l'OMS. Ainsi, dans de nombreux pays dont Madagascar, c'est une maladie à déclaration obligatoire (à l'échelle nationale). Il est indispensable que la lutte contre la peste soit organisée par l'Etat et qu'elle fasse l'objet de réglementation et de programmes de lutte bien définis.

Partie II

La peste à Madagascar

1. Historique

La peste est arrivée à Madagascar en 1898 par des bateaux à vapeur venant d'Inde. Elle a débarqué dans les ports de Toamasina (Tamatave, 1898-1900), puis d'Antsiranana (Diégo-Suarez, 1899) et de Mahajanga (Majunga 1902 et 1907). Après un silence de quatorze ans, des cas sporadiques furent à nouveau signalés dans ces ports. D'autres ports furent également touchés de façon sporadique entre 1921 et 1947 : Tolagnaro (Fort-Dauphin), Mananjary, Analalava et Vatomandry (Brygoo, E.R., 1966). La peste quitta les côtes pour s'étendre sur les Hauts-Plateaux centraux en 1921. La dissémination de la peste de Toamasina vers les Hauts-Plateaux a probablement été facilitée par le chemin de fer terminé en 1908. Un petit foyer à mi-chemin (Andasibe) renforce cette hypothèse. En juin 1921, une épidémie de peste pulmonaire révéla la présence de peste à Antananarivo, puis la peste gagna rapidement l'ensemble des Hauts Plateaux. Dans les années 1930, les épidémies les plus meurtrières de l'histoire de l'île furent responsables de 3000 à 4000 décès par an.

A la suite à des campagnes de vaccination massives avec le vaccin EV de Girard et Robic, fin 1935, et des efforts d'assainissement des villes, puis avec l'aide des antibiotiques (notamment de la streptomycine) et des insecticides en 1951, la peste fut peu à peu contrôlée (moins de 50 cas déclarés par an) dans les années 1940-1950 (Ratsifasoamanana, L. *et al*, 1998). La vaccination est abandonnée en 1960 car elle ne protège pas contre les formes pulmonaires, la durée de l'immunité est réduite, le coût et le travail qu'elle nécessite sont jugés excessifs, enfin elle ne permet pas de rompre le cycle épidémiologique de la maladie puisqu'elle ne s'attaque pas au réservoir.

Après une période d'accalmie de quarante ans où le nombre de cas déclarés restait inférieur à 50 cas par an, on vit, en 1989, une recrudescence des cas de peste. Depuis, chaque année, entre 800 et 1500 cas suspects de peste sont déclarés, dont 150 à 250 sont diagnostiqués comme cas confirmés ou probables. La prévalence annuelle est de 3–4 cas de peste confirmés ou probables pour 100 000 habitants (Mahajanga exclue). La survenue d'épidémies meurtrières à Mahajanga en 1991 et 1995-1996 (515 cas de peste confirmés ou probables), après soixante-trois années de silence apparent, a montré que la peste pouvait resurgir à tout moment et qu'elle demeure un important problème de santé publique.

2. Epidémiologie de la peste à Madagascar

A Madagascar, la peste sévit dans quatre types de foyers : des foyers selvatiques, des foyers ruraux sur les Hauts-Plateaux, un foyer urbain sur les

Hautes-Terres à Antananarivo et un foyer urbain côtier à Mahajanga. L'épidémiologie de la peste dans ces quatre foyers diffère par la nature des réservoirs et des vecteurs impliqués. Nous allons d'abord présenter les réservoirs et les vecteurs impliqués, puis décrire les cycles en place.

2.1. Les hôtes rongeurs et insectivores impliqués

2.1.1. Les rongeurs

Les rongeurs de Madagascar appartiennent à dix genres, dont deux introduits et huit endémiques (Rakotondravony, D., 1996). Les deux genres introduits sont *Rattus* et *Mus*. Les huit genres endémiques sont : *Brachytarsomys*, *Brachyuromys*, *Eliurus*, *Gymnuromys*, *Hypogeomys*, *Macrotarsomys*, *Montecalomys* et *Nesomys*. Ces dix genres ne sont pas tous impliqués dans les cycles pesteux.

Le rat noir *Rattus rattus* a été importé à Madagascar, au plus tôt avec les premiers immigrants, il y a 2000 ans. Mais les fouilles archéozoologiques attestent de sa présence que depuis le onzième siècle. Il s'est largement établi dans l'île en colonisant des milieux très divers (habitations, champs, forêts) depuis le niveau de la mer jusqu'à 2000 mètres d'altitude. Il domine actuellement les populations de rongeurs sauf dans les forêts primaires (Duplantier, J.M. et Duchemin, J.B., 2002b). Il joue le rôle de réservoir majeur dans l'épidémiologie de la peste dans les foyers ruraux, dans le foyer de Mahajanga et autrefois dans celui d'Antananarivo, avant qu'il ne soit remplacé par *R. norvegicus*.

Rattus norvegicus est arrivé plus tardivement à Madagascar. La date de son arrivée n'est pas connue précisément, et certains auteurs pensent qu'il fut un temps confondu avec une autre espèce. J. Robic en captura en 1941 à Toamasina (Brygoo, E.R., 1966). Cette espèce a une répartition limitée aux habitats très anthropisés : les ports et les grandes villes des Hautes Terres. Actuellement, il a tendance à remplacer *Rattus rattus* à Antananarivo puisqu'en 2001 aucun *R. rattus* n'a été piégé par le Bureau Municipal d'Hygiène alors qu'autrefois seul *R. rattus* était retrouvé. Il est impliqué dans le foyer pesteux d'Antananarivo et de Mahajanga. C'est un rat qui fuit l'homme et qui, de plus, est moins sensible à la peste que *R. rattus*.

A part le rat noir et le surmulot, une autre espèce de rongeur a été importée à Madagascar : la souris domestique *Mus (musculus) gentilulus*, vraisemblablement importée de la péninsule arabique. Mais elle ne participe pas au cycle pesteux. (Duplantier, J.M. et Duchemin, J.B., 2002b).

Parmi les rongeurs endémiques de Madagascar; on ne retrouve pas les espèces classiquement réservoirs de la peste telles que les *Sciuridae* et les *Gerbillinae*. Cela est une particularité très importante du schéma épidémiologique de

la peste à Madagascar. Les rongeurs endémiques appartiennent tous à la famille des *Muridae*, sous famille des *Nesomyinae*. Ils sont répartis en 8 genres et 21 espèces. Ils se trouvent essentiellement dans les forêts primaires. Les données historiques font état de leur grande sensibilité à la peste et donc de survenue d'épizooties majeures chez les rats endémiques à proximité des forêts lors de l'installation de la peste sur les plateaux. *Macrotarsomys* est sensible à la peste expérimentale. En 1932, des *Brachytarsomys* auraient été victimes d'une épizootie de peste (Brygoo, E.R., 1966).

2.1.2. Les insectivores

Au sein de l'ordre des *Insectivora*, les musaraignes (qui appartiennent aux familles des *Soricidae* et des *Tenrecidae*, sous-famille des *Oryzorictinae*) et les tenrecs (de la famille des *Tenrecidae*, sous famille des *Tenrecinae*), tous deux présents à Madagascar, peuvent être infectés par le bacille pesteux. Deux espèces de Tenrec *Tenrec edentatus* et *Setifer setosus* ont été retrouvées porteuses d'anticorps anti-F1, ainsi qu'une musaraigne endémique *Microgale talazaci* (Duplantier, J.M. *et al.*, 2001) Une autre espèce d'insectivore endémique à Madagascar a été trouvée porteuse d'anticorps antipesteux, il s'agit d'un hérisson endémique, *Hemicentes nigriceps*. (Duchemin, J.B. *et al.*, 2002a)

Suncus murinus, la musaraigne asiatique des maisons, est la seule espèce d'insectivore non endémique. Elle est présente dans tous les milieux, sauf les forêts primaires. Elle est néanmoins plus souvent retrouvée dans les milieux modifiés par l'homme. Elle semble jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la peste, notamment dans le port de Mahajanga où elle pourrait être un réservoir peu sensible du bacille (Migliani, R. *et al.*, 2000 ; Boisier, P. *et al.*, 2002).

Ainsi, après une épidémie de peste à Mahajanga, en novembre 1995, les rats avaient quasiment disparu et les musaraignes constituaient l'essentiel des captures. 70 % d'entre elles portaient des *Xenopsylla cheopis* et une musaraigne fut trouvée porteuse du bacille. Il semble que cette situation ait perduré puisque, en 1997, les musaraignes représentaient toujours de 60 à 93 % des captures et 12,5 à 76 % étaient porteuses de puces *X. cheopis*. Des souches de *Y. pestis* furent à nouveau isolées. La séroprévalence variait de 1,4 % à 12,5 % selon les saisons. La musaraigne pourrait donc jouer un rôle primordial dans la pérennisation de ce foyer (Duplantier, J.M. *et al.*, 1999).

Les tenrecs (*Tenrec ecaudatus* et *Setifer setosus*) semblent être très résistants puisqu'en 1960 Brygoo confirme les observations de Girard en 1931 et montre qu'ils résistent à des inoculations correspondant à des équivalents de 33 000 à 330 000 doses mortelles pour les souris. « *Sil est possible est possible de retrouver dans la rate de certains de ces animaux des bacilles de Yersin toujours virulents, il n'existe cependant pas de bactériémie prolongée et l'on peut admettre que les hérissons ne peuvent jouer le rôle de réservoir de virus pour la peste à Madagascar* » (Brygoo, E.R., 1960).

2.2. Les vecteurs impliqués

A Madagascar, il existe plus de vingt espèces de puces endémiques ainsi que des espèces importées (annexe 1). Parmi les espèces endémiques retrouvées sur les micromammifères, *Synopsyllus estradei* et *Dynopsyllus* semblent être impliquées dans le cycle pesteux selvatique. Les espèces de puces importées retrouvées sur les petits mammifères introduits sont *Xenopsylla cheopis*, *Leptopsylla segnis* (puces des rats), *Echidnophaga gallinacea*, *Pulex irritans* et *Ctenocephalides felis strongylus*. Chez les micromammifères, ces puces ont également été retrouvées sur deux espèces d'insectivores endémiques : *Setifer setosus* et *Tenrec ecaudatus*. A l'inverse de ce qui se passe avec les puces importées, les puces endémiques semblent s'être très bien adaptées aux rongeurs et à l'insectivore importés, puisque certaines, notamment *Synopsyllus fonquerniei*, sont très souvent retrouvées sur *R. rattus*.

A Madagascar, deux espèces de puces sont principalement impliquées dans la transmission de la peste : *Synopsyllus fonquerniei*, puce endémique, et *Xenopsylla cheopis*, puce cosmopolite. Parfois des *Echidnophaga gallinacea* (puces de volailles) sont retrouvées sur des rats capturés à l'intérieur des maisons mais elles n'ont jamais été impliquées dans le cycle épidémiologique de la peste. Occasionnellement, sont aussi retrouvées sur les rats : *Pulex irritans*, *Ctenocephalides felis strongylus*, *Synopsyllus robici* et *Leptopsylla segnis* (Brygoo, E.R., 1966)

2.2.1. *Xenopsylla cheopis*

Découverte par Rotschild, en 1903, *X. cheopis* est d'abord décrite comme une puce de pelage. A Madagascar, en 1932, J. Robic découvre des *X. cheopis* libres dans les alluvions du lac Alaotra. En 1934, Girard, grâce au piège à puces inventé par F. Estrade, collecte des *X. cheopis* dans les poussières des cases malgaches alors qu'auparavant la majorité des puces récoltées à Madagascar étaient des *Pulex irritans* et des *Ctenocephalides canis*. Girard (1943) prouve leur rôle pestigène et leur attribue un rôle primordial dans la transmission de la peste à Madagascar. Les débris de pilonnage de riz (« *ampombo* ») furent d'abord incriminés comme étant le gîte exclusif des *X. cheopis* libres (Girard, G. et Estrade, F., 1934), puis d'autres prospections montrèrent que *X. cheopis* est fréquente à l'intérieur des cases, dans les poussières et les débris végétaux et dans les toitures de chaume, mais rarement dans les terriers extérieurs.

2.2.2. *Synopsyllus fonquerniei*

Wagner et Roubaud identifient *S. fonquernii* en 1931 d'après quelques exemplaires recueillis par Fonquernie sur des rats et des hérissons. A l'inverse de *X. cheopis*, *S. fonquerniei* est fréquente dans les terriers extérieurs mais exceptionnelle dans les cases (Girard, G., 1942). Sa répartition se limite aux Hauts-Plateaux du centre.

En 1942, Girard prouve que *S. fonquerniei* est une puce pestifère et pestigène. Il écrit : « *il est possible que S. fonquerniei tienne un rôle non négligeable dans le maintien de l'enzootie et aussi dans la détermination d'épizooties murines car les rats qui nichent et vivent dans la steppe sont plus nombreux que ceux qui gîtent dans les maisons ou leurs dépendances, et les rapports entre ces rongeurs, tous de la même espèce, sont certainement étroits* ». Il préconise d'effectuer des recherches dans les terriers pour « *préciser la qualité de ce réservoir éventuel de virus* ». *S. fonquerniei* est « *pratiquement la seule [puce] observée sur les rats en dehors des agglomérations humaines* » (Brygoo, E.R., 1966)

S. fonquerniei est retrouvée préférentiellement dans deux types de milieux :

- les milieux ouverts tels que les rizières et les haies de sisal, où son hôte principal est *R. rattus* ;
- les forêts sèches de l'Ouest et du Nord de Madagascar, où son hôte principal est *Eliurus myoxinus* et une espèce proche.

E. myoxinus pourrait être l'hôte primitif de cette puce, puis en explorant des milieux plus ouverts, il aurait permis la rencontre de *S. fonquerniei* avec le hérisson endémique *Setifer setosus* et, plus récemment, *R. rattus* (Duchemin J.-B. et al., 2002b).

2.2.3. Intervention de *Xenopsylla cheopis* et de *Synopsyllus fonquerniei* dans les cycles pesteux

Ces deux espèces de puces peuvent être retrouvées sur les réservoirs sauvages et domestiques et peuvent théoriquement transmettre la peste à l'homme. Cependant, de la situation générale se dégage un schéma épidémiologique conférant un rôle distinct à chaque puce.

La peste circule dans certaines forêts d'altitude : plusieurs *R. rattus* ont été trouvés séropositifs pour l'anticorps anti-F1 et *Yersinia pestis* a pu être isolé sur des rongeurs et insectivores sauvages. En forêt, la peste circule donc parmi les populations de *R. rattus* et parmi les micromammifères (rongeurs ou insectivores)

sauvages. Les puces impliquées seraient alors *Synopsyllus estradei* et *Dinopsyllus*. Aucune *S. fonquerniei* n'a été collectée dans ces foyers forestiers.

Dans les champs, les rats noirs sont surtout porteurs de *S. fonquerniei*. *S. fonquerniei* est la seule espèce de puce retrouvée sur les micromammifères qui soit abondante à l'extérieur des habitations humaines. Les populations murines des champs se contaminent lors de contact avec des populations murines et pulicidiennes infectées provenant des forêts.

Plus *R. rattus* se rapproche des villages, plus il porte une proportion importante de *X. cheopis*. Et c'est véritablement *X. cheopis* qui est impliquée dans la transmission de la peste à l'homme.

Enfin dans la ville d'Antananarivo, *R. norvegicus* est majoritaire. Il est parasité par *X. cheopis*. Le bacille y circule à bas bruit mais de façon permanente.

2.2.4. Sensibilité des puces aux insecticides

A Madagascar, les puces sont testées pour déterminer leur sensibilité aux insecticides depuis 1965. Depuis cette époque, il y a eu une véritable évolution des résistances au fur et à mesure que des familles d'insecticides étaient utilisées par le Programme national de lutte.

Dès 1965, il est noté une résistance des puces *X. cheopis* d'Antananarivo au DDT qui était largement utilisé dans l'île depuis 1947. Le DDT a alors été remplacé par les carbamates et les organophosphorés. En 1979, *X. cheopis* et *S. fonquerniei* sont résistantes au DDT, au malathion et au dieldrin (Coulanges, P. *et al.*, 1982). En 1980, le Programme national de lutte contre la peste décide d'utiliser de la deltaméthrine (pyréthrinaïde).

En 1995, le laboratoire d'entomologie de l'Institut Pasteur de Madagascar a révélé que *X. cheopis* était résistante à la deltaméthrine 0,025 %, cette résistance pouvant être croisée avec celle de DDT et impliquer potentiellement le gène *kdr*. A proximité d'Antananarivo, *S. fonquerniei* est aussi résistante à la deltaméthrine mais non au DDT. A Antananarivo et à Mahajanga, *X. cheopis* est à nouveau sensible au bendiocarbe 1 % (carbamate) et au pirimiphos méthyl 2 %, ce qui suggère une réversibilité de la résistance ou la présence de nouvelles populations pulicidiennes sensibles (Ratovonjato, J. *et al.*, 1999). Dans la province de Fianarantsoa, tout comme dans certaines provinces situées près d'Antananarivo, *X. cheopis* résiste au DDT, mais est tolérante aux pyréthrinaïdes. L'utilisation des pyréthrinaïdes dans ces provinces des Hautes-Terres centrales doit donc être accompagnée d'une surveillance de la sensibilité des puces (Ratovonjato, J. *et al.*, 2000).

2.3. Les cycles épidémiologiques en place

2.3.1. Les foyers de peste selvatiques

Les foyers de peste selvatiques peuvent aussi être appelés foyers sylvatiques car à Madagascar, les foyers sauvages de peste se trouvent en forêt. Les forêts situées en zone d'endémie pesteuse sont situées à plus de 800 mètres d'altitude. Des *R. rattus* y sont régulièrement capturés, en lisière mais aussi en pleine forêt. Certains sont porteurs de *Y. pestis*, confirmant la circulation du bacille. La colonisation de ce milieu par des *R. rattus* infectés pourrait être à l'origine de la mise en place de cycles selvatiques comprenant l'intervention du rat noir mais aussi des insectivores endémiques présents dans ces forêts. L'abondance des insectivores, leur infestation par des puces potentiellement vectrices et ayant un large spectre d'hôte et l'isolement d'une souche pesteuse sur l'un d'entre eux (*Hemicentetes nigriceps*) laissent en effet penser que les insectivores pourraient participer aux cycles pesteux. Résistants, ils pourraient constituer des réservoirs de peste selvatique. Leur cohabitation avec *R. rattus* pourrait entraîner l'extension de l'épizootie et l'apparition de foyers ruraux de peste humaine. (Duchemin J.-B., *et al.*, 2002b).

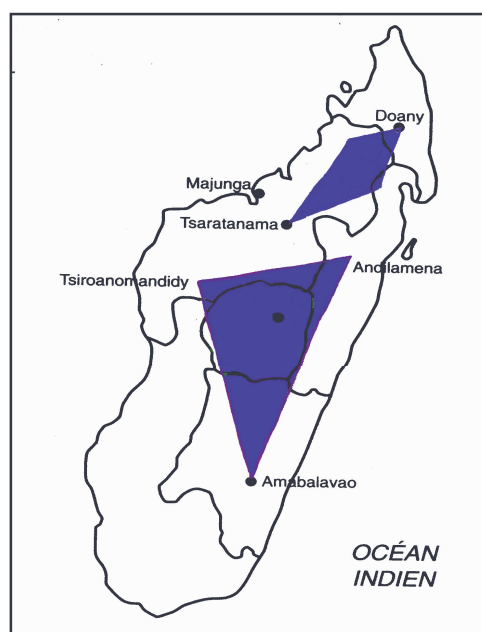
Les rongeurs sauvages sont en voie d'extinction à Madagascar, leur répartition se limite aux forêts primaires. Ils sont sensibles à la peste. Leur rôle exact dans le cycle de la peste n'est pas encore déterminé.

Les puces impliquées dans ces foyers sont des puces endémiques : *Synopsyllus estradei* et *Dinopsyllus brachypten* (Duchemin J.-B., *et al.*, 2002b). Le genre *Dinopsyllus* a été impliqué dans d'autres foyers de peste dans la région des grands lacs africains, et soupçonné en Afrique de Sud.

2.3.2. Les foyers ruraux des Hauts-Plateaux

- La peste rurale sévit sur les Hauts Plateaux, dans deux zones (figure 4) :
- un grand triangle central englobant Antananarivo et Fianarantsoa et ayant comme angles le lac Alaotra au nord, le lac Itasy à l'ouest, et Ambalavao au sud ;
 - un losange au nord, dans le massif du Tsaratanana.

Figure 4 : Zones d'endémicité de la peste à Madagascar



D'après Leroy, F., 1997

La population des Hauts Plateaux exposée à la peste est d'environ 5 millions d'habitants. Les épidémies surviennent en saison chaude et humide, de septembre à avril (Chanteau, S. *et al.*, 1998b). Le mois de novembre correspond au mois où il y a le moins de rats à l'extérieur mais le plus de puces. Les rats et les puces semblent être les plus abondants dans les haies de sisal entourant les enclos à bétail, situées au sein ou en bordure des villages (Duplantier, J.-M. et Duchemin, J.-B., 2002a). Les épidémies humaines sont souvent de petites épidémies familiales touchant un hameau ou un village.

Le seul rongeur impliqué dans le cycle est *Rattus rattus*, il est à la fois une victime et un réservoir de la peste. Cela est possible grâce à ses capacités de reproduction et de recolonisation très élevées ainsi que grâce à la sélection de rats moins sensibles (Brygoo, E.-R., 1966 et IRD, 2002). Après une épizootie murine, il reste toujours quelques rongeurs plus résistants qui ont survécu à l'infection (ils ont des anticorps anti-F1 qui témoignent de leur infection) et des zones où il reste des rongeurs non atteints. La survenue d'une nouvelle épizootie se fait par contact avec une autre population murine infectée ou bien avec des puces infectées qui pourraient ainsi avoir un rôle de réservoir. Dans les foyers ruraux, *X. cheopis* ne se retrouve qu'à l'intérieur des maisons. Elle est impliquée dans la transmission de la peste du rat à l'homme mais elle n'est pas responsable de l'entretien de la circulation de la peste. « *S. fonquerniei serait le seul vecteur responsable, avec le rat noir comme réservoir, de la pérennisation de la peste sur les hautes terres malgaches* » (Duchemin J.-B., *et al.*, 2002b).

La peste rurale sévit au dessus de 800 mètres d'altitude. La valeur de 800 mètres d'altitude correspond à une limite dans les divisions phytogéographiques de Madagascar. Elle marque la frontière entre des zones de température, de précipitation, de végétation et de faune différentes. Sur la marge est des Hauts-Plateaux, elle sépare la forêt orientale de basse altitude des forêts à mousse et à sous-bois herbacés et forêts à lichens de moyenne altitude (Duchemin J.-B., *et al.*, 2002b).

La distribution des rats et de *X. cheopis* ne semble pas affectée par cette limite. Par contre, la présence de *S. fonquerniei* par les rats capturés à l'extérieur des habitations varie beaucoup de part et d'autre de cette limite (Duplantier, J.-M. et Duchemin, J.-B., 2002b). C'est donc vraisemblablement *S. fonquerniei* qui détermine la limite altitudinale de la peste rurale.

Des cas de peste surviennent également de temps en temps en dessous de 800 mètres d'altitude, comme ce fut le cas près d'Ikongo en novembre 1998, après une période de trente-trois années de silence. Ikongo est situé à la pointe sud du triangle pesteux des Hauts-Plateaux. Deux villages furent touchés, celui de Antanambao Vohidrota (540 m d'altitude) et celui de d'Ambalagoavy (265 m d'altitude) avec un taux d'incidence de 16,7 % (21/126) et une létalité de 33 % (7/21). Le village d'Antanamboa Vohidrota avait été abandonné pendant les événements politiques de 1947 et réoccupé en 1994. Les villageois avaient déboisé autour du village pour installer des cultures sur brûlis. Lors de l'enquête épidémiologique réalisée en décembre 1998, aucun rat n'a été piégé, tous ayant probablement succombé à l'épizootie (fait constaté par les villageois). Par contre un *Tenrec ecaudatus* a été trouvé séropositif (Migliani, R. *et al.*, 2001).

L'enquête mammalo-entomologique réalisée en avril 1999 a montré que deux autres espèces d'insectivores étaient porteurs d'anticorps anti-F1 (*Microgale talazaci* et *Setifer setosus*) ainsi que un *R. rattus*. Cependant, aucun micromammifère n'a été trouvé porteur du bacille. L'enquête a également mis en évidence la présence de puces du genre *Synopsyllus fonquerniei* sur des rats noirs. Ici, les auteurs montrent que cette limite doit être nuancée sur les fortes pentes du versant des Hauts Plateaux (Duplantier, J.-M. *et al.*, 2001).

Une hypothèse expliquant la survenue de la peste dans ce hameau serait que, quatre ans après la réoccupation du village, la peste, qui circulait dans les populations d'insectivores endémiques, est passée au rat domestique, causant une épizootie murine, puis à l'homme. Il s'agirait donc d'une contamination accidentelle de l'homme par contact avec un cycle selvatique. Cela reste une hypothèse car il n'a pas été prouvé que la circulation du bacille chez les insectivores est bien antérieure à l'épizootie chez les rats domestiques. Une autre hypothèse serait une introduction d'un rat noir pesteux provenant d'un foyer actif de peste sur les Hauts Plateaux, Ikongo étant un lieu de passage des marchandises agricoles. Cette hypothèse n'explique pas le rôle des insectivores endémiques, qui auraient pu être contaminés par les rats noirs lors de l'épizootie murine.

2.3.3. Le foyer urbain des Hautes-Terres : le foyer d'Antananarivo

La peste toucha la capitale pour la première fois en 1921. Elle resta présente dans des villages voisins mais fut contrôlée à Antananarivo. Il n'y eut aucun cas déclaré entre 1953 et 1978. En 1979, le premier cas confirmé était localisé dans le dernier foyer de peste de la ville. Entre les années 1990 et 1997, le nombre de cas a augmenté. En 1996, 17 quartiers étaient atteints (Chanteau, S. *et al.*, 1998b) .

Deux rongeurs domestiques étaient impliqués dans le cycle : *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. *R. norvegicus* pourrait avoir remplacé *R. rattus* depuis les années 1940 sans que cela soit mentionné dans les résultats des captures à Antananarivo à cause d'une confusion entre les deux espèces (Duplantier, J.M., et Duchemin, J.B., 2002b). Actuellement plus de 90% des captures sont des *R. norvegicus*. Les seules puces impliquées sont *X. cheopis*.

2.3.4. Le foyer urbain côtier de Mahajanga

Mahajanga est une des premières villes de Madagascar à avoir été touchée par la peste (1902 et 1907). Entre 1928 et 1990, aucun cas de peste n'est déclaré, la maladie semble avoir disparu. En août 1991, une épidémie sévit pendant 7 mois. En 1995, une nouvelle épidémie frappe la ville, pendant quatre années consécutives. Les cas humains survenus à Mahajanga (515 cas diagnostiqués par isolement bactériologique, ou par détection de l'antigène F1 ou de l'anticorps anti-F1) représentent 30% environ des cas notifiés à Madagascar entre 1995 et 1998 (Boisier, P. *et al.*, 2002).

Les cas de peste surviennent de juillet à novembre, c'est à dire pendant la saison froide et sèche jusqu'au début de la saison des pluies. En cela, elle se distingue des foyers situés sur les Hauts-Plateaux où la peste humaine sévit plutôt pendant la saison chaude et humide, d'octobre à février. Dans les deux cas (foyer côtier de Mahajanga et foyers des Hauts-Plateaux), la peste survient lorsque la température minimale est comprise entre 17 et 22°C (Boisier, P. *et al.*, 2002).

Les épidémies surviennent toujours après des épizooties touchant *R. rattus* et/ou *R. norvegicus*. *X. cheopis* semble être le seul vecteur impliqué. *Suncus murinus* semble jouer dans cette ville un rôle de réservoir. Cette musaraigne représente jusqu'à 75 % des captures. Elle a été retrouvée porteuse d'anticorps anti-F1 à plusieurs reprises, en 1995 (avec une séroprévalence de 43 %), en 1996 et en 1997 (Boisier, P. *et al.*, 2002). Elle aurait déjà été impliquée dans le cycle pesteux en Asie (Suntsov, V.V. *et al.*, 1997).

3. Législation sanitaire en place à Madagascar

La peste est une maladie à déclaration obligatoire à Madagascar. Elle fait l'objet d'un programme national de lutte, qui donne lieu à une Déclaration de la politique nationale de lutte contre la peste par le Ministère de la santé. Les objectifs du programme sont de diminuer l'incidence et la létalité de la peste et de prévenir et limiter l'extension d'épidémies. Pour cela, il a mis en place des axes stratégiques (Ministère de la santé, 1998) :

- la surveillance épidémiologique des foyers pesteux connus et des zones limitrophes.
- la prise en charge précoce et correcte des cas.
- le contrôle de l'extension de l'épidémie dans les services de santé de district (SSD) foyers et les SSD limitrophes.
- la prévention de la maladie grâce à une lutte sévère contre les vecteurs et contre les réservoirs.
- la mobilisation de la communauté pour sa participation effective dans toutes les activités de lutte.
- le renforcement du laboratoire central.
- la collaboration et la coordination multisectorielles et pluridisciplinaires.
- les recherches opérationnelles et appliquées.

Un guide technique a également été réalisé afin de préciser toutes les méthodes utilisées pour mettre en œuvre ces mesures de lutte.

3.1. Politique de surveillance épidémiologique

La surveillance concerne les populations murines : surveillance permanente de la mortalité murine et la surveillance dans les foyers pesteux, de la densité de la population murine et pulicidienne (à Antananarivo et à Mahajanga).

3.2. Politique de prise en charge

La politique de prise en charge précoce et correcte comprend :

- un dépistage précoce.
- un diagnostic clinique de présomption.
- le prélèvement du bubon ou du crachat pour analyse au Laboratoire central de la peste, à l'Institut Pasteur de Madagascar.
- le traitement des malades avec de la streptomycine pendant 4 jours (0,5 g toutes les 4 heures pour un adulte, en injectable, pendant deux jours, puis 1 g deux fois par jour les deux derniers jours) et du sulfaméthoxazole-triméthoprime à partir du deuxième jour et pendant six jours (à raison de 3 comprimés 400/80 mg deux fois par jour pour un adulte). Les schémas posologiques pour les enfants de moins de

15 ans sont disponibles dans la Déclaration de la politique nationale de lutte contre la peste. La tétracycline peut aussi être utilisée dans les formes sans vomissements.

- la notification de chaque cas à l'échelle nationale (grâce à une fiche prévue spécialement à cet effet, fiche Télégramme Lettre Officielle) et auprès de l'OMS
- l'identification et la chimioprophylaxie des contacts avec de la sulfadoxine (FanasilND 500 R) ou des sulfamides ou l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim.
- la désinsectisation ciblée et localisée du foyer infecté.

3.3. Politique de contrôle de l'extension de l'épidémie

La politique de contrôle de l'extension de l'épidémie comprend :

- des mesures de lutte contre la conservation du bacille telles que la stérilisation des pièces lors de décès d'un malade pesteux avec du Crésyl 4 % ou de l'eau de Javel 10 %, l'incinération des rats morts ou capturés, et la mise à nu du sol souillé et des gîtes à rats par des débroussaillages périodiques.
- des mesures de lutte contre la circulation du bacille telles que la désinsectisation autour des foyers, en éliminant les gîtes possibles pour les rats à proximité des habitations, et en luttant contre les rats grâce à des campagnes de captures avec des nasses et des « pièges prison ».
- des mesures de contrôle de la transmission de la maladie telles que des mesures de « rat-proofing externe et interne » des maisons, en améliorant l'hygiène, en surveillant la mortalité murine et en incinérant les rats morts.
- des mesures de lutte contre la propagation de la maladie par la prise en charge des cas, l'élimination des rats morts ou malades, la surveillance de la circulation des personnes suspectes et des denrées alimentaires provenant des zones infectées, le respect des règles lors de décès suspect, la surveillance du milieu infecté, la suppression des sources de contamination.

3.4. Politique de prévention

La prévention comprend :

- la lutte contre les rats par un contrôle de la densité et la dynamique de la population murine (utilisations familiales de nasses, hygiène du milieu).
- le contrôle des puces libres avec de la deltaméthrine ou de la perméthrine sauf à Antananarivo et à Mahajanga, où on utilise des carbamates (carbaryl, propoxur, bendiocarb).
- la protection de l'homme : amélioration de l'hygiène, proscription des feux de brousse et installation de fosses à ordures et de latrines près des habitations.

3.5. Politique de participation communautaire

Elle repose sur l'utilisation d'un outil intitulé « Information / Education / Communication » ayant pour cible le grand public, les écoliers et les leaders d'opinion. La formation des acteurs de la lutte antipesteuse doit comprendre un volet de formation, de vulgarisation et de communication auprès du public.

3.6. Politique de renforcement du laboratoire de la peste

Le Laboratoire central de la peste fonctionne en collaboration avec l'Institut Pasteur de Madagascar, il est également centre de collaboration OMS. Il analyse les échantillons suspects, confirme le diagnostic de peste humaine et murine, surveille la sensibilité du bacille aux antibiotiques et celle des puces aux insecticides. Il supervise les laboratoires périphériques. Ce laboratoire doit être renforcé en moyens matériels et humains.

3.7. Politique de collaboration et de coordination multisectorielle et pluridisciplinaire

Elle prévoit la mise en place de mesures de lutte telles que des mesures d'assainissement et d'urbanisme, l'amélioration des systèmes de collecte, d'enlèvement et de traitement des ordures, l'amélioration de l'habitat et de la qualité de vie des populations et de développement économique durable. Pour cela, le Comité de pilotage de la lutte contre la peste collabore avec les différents partenaires impliqués.

3.8. Politique de recherche opérationnelle et appliquée

La recherche opérationnelle vise à établir des schémas thérapeutiques adaptés aux zones enclavées, d'étudier les puces et leur résistance aux insecticides, d'étudier les réservoirs et le cycle. La recherche appliquée vise à améliorer les outils de diagnostic et la prise en charge des malades.

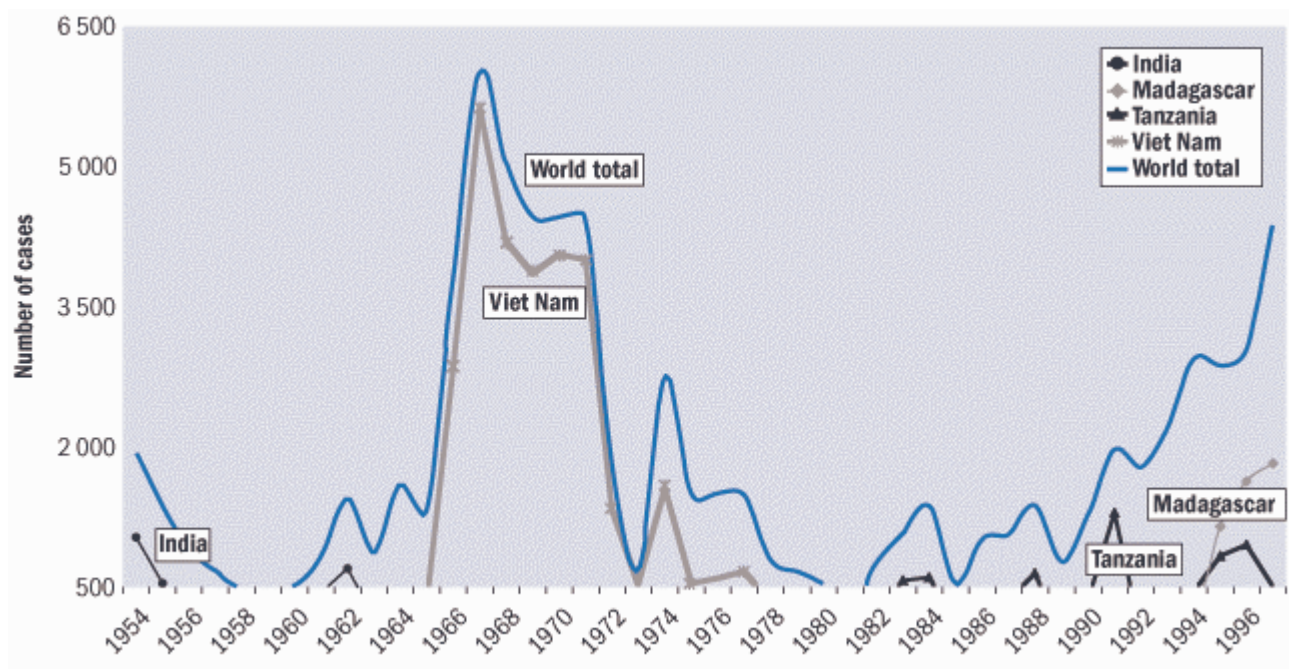
Partie III :

Surveillance humaine,
murine et entomologique de
la peste à Antananarivo de
1998 à 2001

INTRODUCTION

Madagascar fait partie des sept pays dans lesquels la peste sévit chaque année depuis 44 ans. Depuis les années 1980, la peste est en recrudescence en Afrique (figure 5). Les statistiques de l'OMS placent Madagascar parmi les pays d'Afrique les plus touchés par cette maladie. Madagascar représente 34 % des cas de peste survenus en Afrique entre 1954 et 1998 (OMS, 2002).

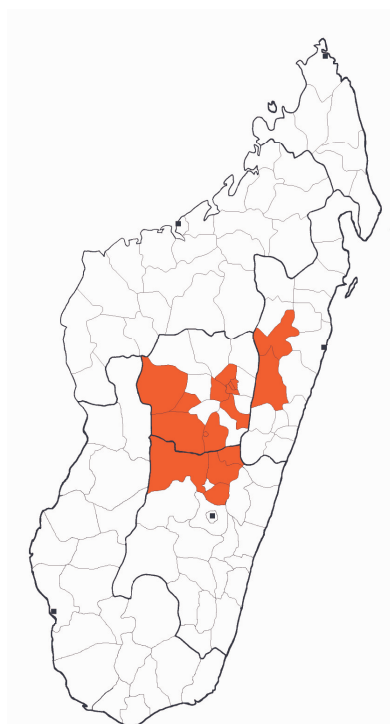
Figure 5 : Cas de peste dans le monde de 1954 à 1997



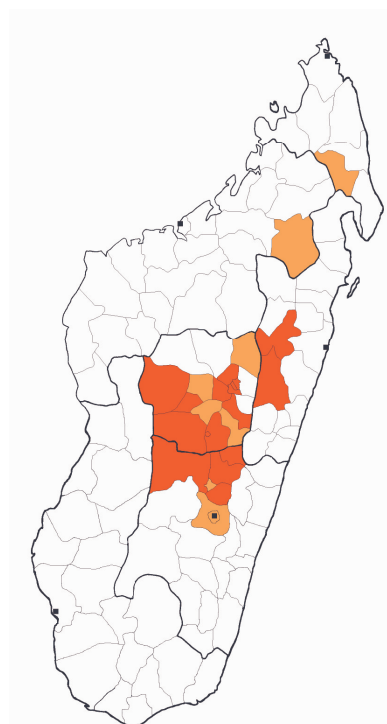
d'après W.H.O., 2002

Endémique à Madagascar, la peste constitue un important problème de santé publique. Depuis une vingtaine d'années, elle est en recrudescence. L'incidence annuelle moyenne des cas confirmés ou probables était de 33 entre 1980 et 1984, alors qu'entre 1995 et 1999 l'incidence est de 298 (Ratsitorahina, M *et al.*, 2001). Entre 1980 et 1999, la peste s'est étendue géographiquement dans les Services de santé de districts (SSD) à Madagascar (figure 6).

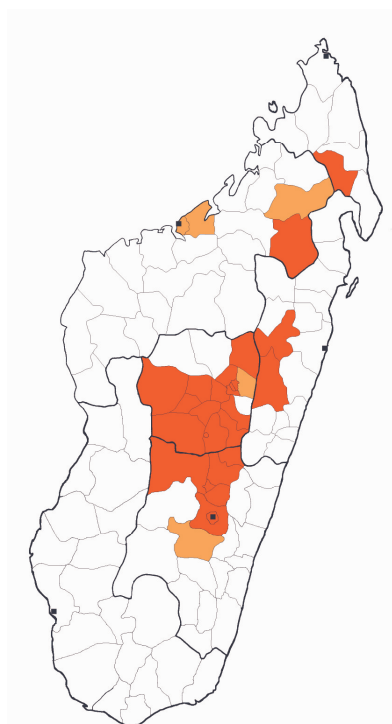
Figure 6 : Extension géographique de la peste à Madagascar de 1980 à 1999



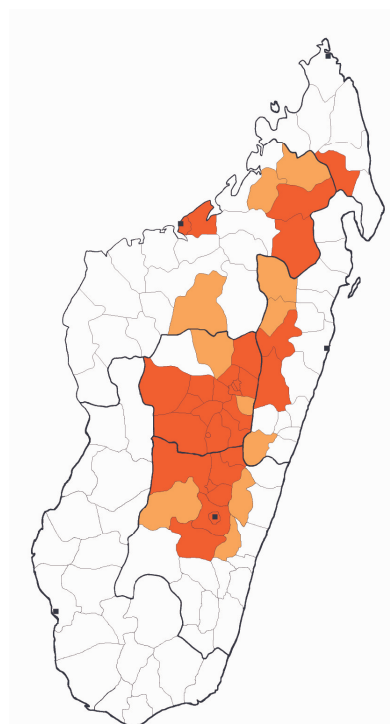
SSD touchés entre 1980 et 1984



SSD touchés entre 1985 et 1989




SSD touchés entre 1990 et 1994



SSD touchés entre 1995 et 1999

 SSD connus pesteux pendant la période sous revue

 SSD nouvellement touchés pendant la période sous revue

N.B: seuls les cas confirmés ou probables en bactériologie ont été retenus
SSD : Services de santé de districts

D'après Institut Pasteur Madagascar, 2002

La survenue d'épidémies meurtrières, comme cela a été le cas à Mahajanga de 1994 à 1997, reste à craindre, notamment dans une grande ville comme Antananarivo, où l'on sait que chaque année le bacille circule. En réponse à ces craintes, la surveillance de la peste humaine a été renforcée et un réseau d'épidémiosurveillance de la peste chez les populations murine et pulicidienne a été mis en place en 1996.

Mais alors que la peste progresse dans certains districts, il semble que le nombre de cas de peste humaine ainsi que les indicateurs de risque chez les micromammifères et chez les puces se stabilisent dans la capitale. Le profil épidémiologique de la peste à Antananarivo pourrait être en mutation. Il convient donc de redéfinir le schéma épidémiologique qui prévaut dans la capitale, à la fois chez l'homme, les micromammifères et leurs puces.

Notre étude s'inscrit dans un ensemble d'études menées à l'Institut Pasteur de Madagascar pour affiner la description des cycles épidémiologiques en place dans l'île afin de mieux comprendre les variations de l'incidence de la peste. L'objectif global de notre étude est de décrire la circulation de *Yersinia pestis* au sein des trois acteurs du cycle épidémiologique : l'homme, les rats et les puces, et ce, dans 9 quartiers d'Antananarivo jugés à risque, entre 1998 et 2001.

Nos objectifs détaillés sont de :

- décrire l'évolution de l'incidence de la peste humaine à Antananarivo entre 1998 et 2001 ;
- décrire et suivre les variations des populations murine et pulicidienne dans neuf quartiers d'Antananarivo entre 1998 et 2001 ;
- estimer et suivre la prévalence de l'infection à *Y. pestis* dans ces deux populations dans neuf quartiers d'Antananarivo entre 1998 et 2001.
- mettre en parallèle la circulation de la peste chez les micromammifères et chez l'homme, afin de contribuer à définir les conditions de passage de la peste des rats à l'homme.

Notre étude s'appuiera donc sur les deux réseaux de surveillance en place : la surveillance des cas humains, la surveillance chez les populations murine et pulicidienne.

Il existe depuis 1995 un réseau national surveillant la peste chez l'homme. Cette surveillance est basée sur la déclaration obligatoire et immédiate de tout patient suspect de peste et la mise en œuvre d'une confirmation biologique par le Laboratoire central de la peste. Ce laboratoire, situé au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar, est chargé du diagnostic de confirmation de tous les prélèvements et de la tenue du fichier national de la peste. L'action du réseau porte sur la population entière de l'île. L'objectif premier de ce réseau est de déterminer l'importance réelle de cette maladie et de suivre l'évolution de l'endémie dans le temps et dans l'espace. Le réseau est intégré puisque la déclaration d'un cas suspect de peste entraîne, outre l'examen de laboratoire et un traitement approprié, des mesures de prophylaxie à plus large échelle. Le mode de production des données est passif, tout comme leur centralisation. Nous avons étudié les données humaines issues du fichier national de la peste, en nous limitant aux cas survenus dans la capitale, Antananarivo, entre 1998 et 2001.

Le réseau d'épidémiosurveillance de la peste chez les populations murine et pulicidienne a été instauré dans deux grandes villes où la peste est sévit, Antananarivo et Mahajanga. L'objectif de ce réseau est le suivi d'indicateurs du niveau de circulation du bacille de la peste chez les rats et les insectivores et chez les puces. Il permet d'ajuster les mesures de lutte dans la ville, dans le but de prévenir les cas humains.

Nous avons étudié les données issues du réseau de surveillance de la peste chez les populations murine et pulicidienne de certains quartiers de la ville d'Antananarivo de 1998 à 2001. C'est un réseau local, se limitant à quelques quartiers de la ville. Il a un mode de production de données actif, sur échantillon, qui repose sur des captures régulières de rongeurs et d'insectivores. La centralisation des données est passive, les animaux capturés sont emmenés sur les lieux d'analyse et de traitement des données. C'est un réseau intégré dans le sens où les données qu'il permet de récolter sont diffusées de façon hebdomadaire de façon à ajuster les mesures de lutte qui peuvent s'avérer nécessaire. L'analyse des données issues de ce réseau constitue donc une valeur ajoutée, donnant une image de la situation épidémiologique qui prévaut à Antananarivo.

Ce réseau permet la récolte d'informations concernant les populations murine (nombre, espèce, sexe, statut bactériologique et sérologique) et pulicidienne (nombre, espèce, statut bactériologique).

MATERIEL ET METHODES

1. Données issues de la surveillance humaine

1.1. Modalités de la surveillance humaine

Un cas suspect est défini comme un sujet ayant présenté un tableau clinique compatible avec une peste bubonique, fièvre avec adénopathie douloureuse, compliquée ou non d'une forme pulmonaire ou avec une peste pulmonaire primaire, et ayant reçu un traitement spécifique par streptomycine et/ou sulfamides. Pour les sujets décédés, le traitement spécifique n'est pas indispensable pour suspecter le cas (Migliani, R. *et al.*, 2001).

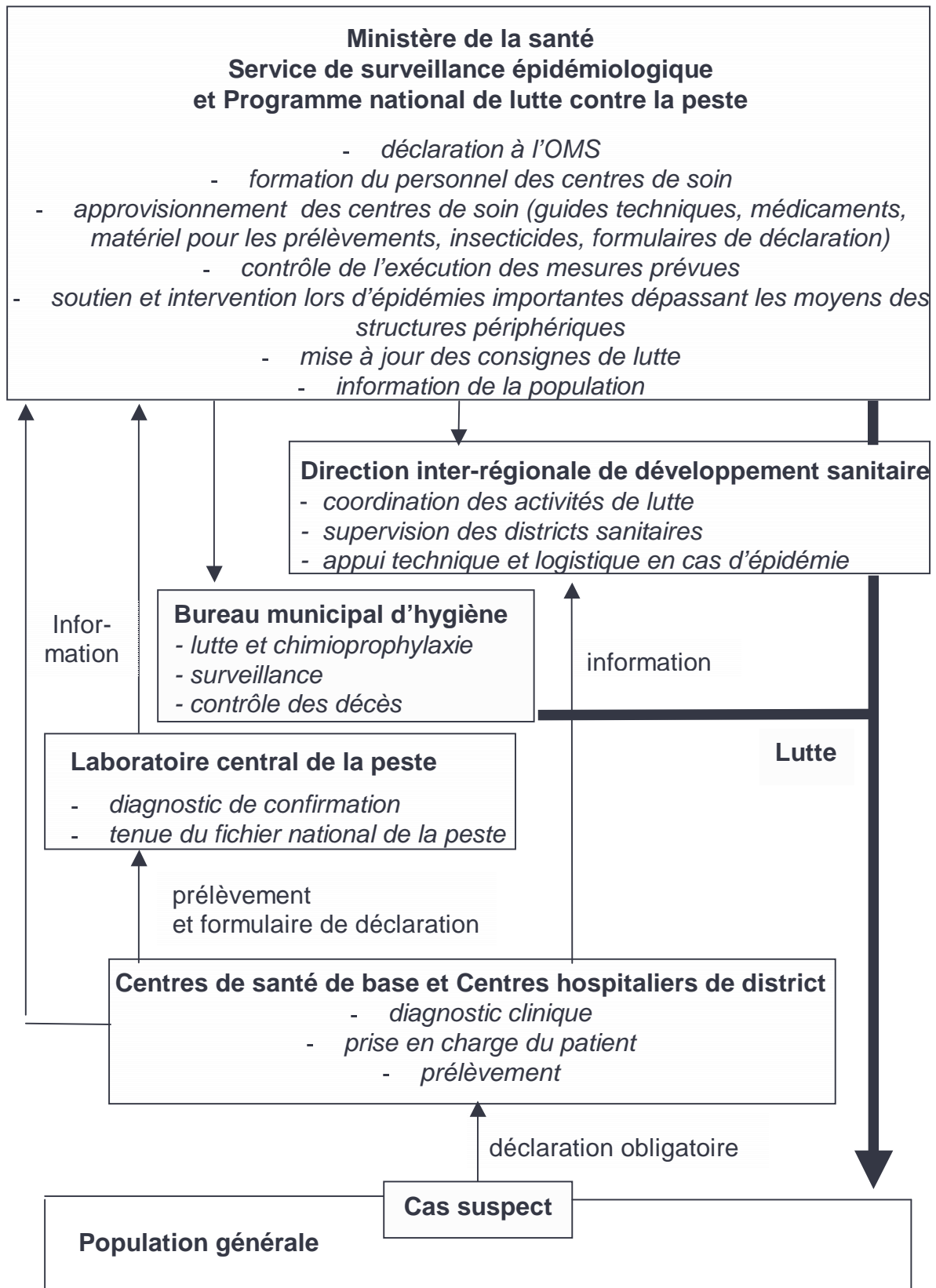
Les médecins des Centres de santé de base ou des centres hospitaliers de districts sont chargés de notifier les cas suspects aux autorités sanitaires : Laboratoire central de la peste (LCP), Programme national de lutte contre la peste (PNLP), Service de surveillance épidémiologique (SSE), Direction inter-régionale de développement sanitaire (DIRDS), Service de santé de district (SSD) et Bureau municipal d'hygiène (BMH). Les médecins doivent effectuer un prélèvement pour confirmer la suspicion et l'envoyer au LCP, à l'Institut Pasteur de Madagascar. Ils doivent aussi appliquer les mesures d'urgence de lutte autour des cas suspects et diffuser des informations sanitaires à la population. Le LCP est chargé de la tenue du fichier national de la peste et de la réalisation du diagnostic de confirmation de tous les prélèvements. Il transmet les données de façon hebdomadaire au Ministère de la Santé (au SSD et au PNL), qui est chargé de la rétro-information vers les médecins des SSD et de la déclaration internationale à l'OMS (figure 7).

Dans les grandes villes, le BMH assure les activités de lutte, la chimioprophylaxie des sujets contacts, la désinsectisation des foyers, la surveillance des quartiers pendant 12 jours après la déclaration d'un foyer, l'enregistrement et le contrôle de décès suspects, et le contrôle de la mise en bière des morts suspects de peste.

La DIRDS assure la coordination des activités de lutte contre la peste au niveau inter-régional, la supervision des districts sanitaires endémiques de peste et l'appui technique et logistique à ces districts lors de survenue d'épidémie.

Le PNL a pour rôle de former les professionnels des centres de soin, d'approvisionner ces centres en matériel, de contrôler l'application des mesures, le soutien et l'intervention lors de survenue d'épidémies importantes, de mettre à jour des consignes de lutte et d'information de la population (Raharimanga, V., 2001).

Figure 7 : Organigramme du réseau de surveillance national de la peste humaine à Madagascar



1.2. Modalités de récolte des données

Nous avons travaillé sur les cas suspects de peste survenus entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2001 à Antananarivo, déclarés et inscrits sur le fichier national de la peste (fichier Excel). Pour chaque cas suspect, nous disposons d'informations relatives à son identification, aux résultats des examens biologiques effectués et à certaines informations décrivant le contexte de survenue de la maladie.

Un numéro d'identification est attribué à tous les cas suspects. L'âge, le sexe, l'arrondissement et le quartier d'habitation sont relevés. La date de survenue de la maladie, le statut (vivant ou décédé) du patient, la date éventuelle de décès, la forme clinique (peste bubonique ou pulmonaire) sont relevés. Des informations relatives aux éventuels voyages effectués dans les 15 jours précédant la maladie ainsi qu'à la présence de rats morts sont notées. La nature et les résultats des examens mis en œuvre sont relevés. Ces examens peuvent être de quatre types : bactériologie, détection de l'antigène F1 par ELISA, test bandelette de détection de l'antigène F1 et/ou sérologie anti-F1.

Le diagnostic bactériologique consiste en un examen microscopique direct des frottis de prélèvement après coloration de Gram ou de Wayson puis un isolement bactériologique. L'isolement bactériologique est réalisé par deux méthodes : l'isolement après culture sur milieu Yersinia CIN et sur bouillon BHI, et l'inoculation à deux souris blanches. La nature du prélèvement dépend de la forme clinique : le prélèvement peut être du pus de bubon, un crachat, un morceau d'organe (foie, poumon, amygdale, autre) ou le liquide céphalo-rachidien. La méthode est identique à celle décrite pour la bactériologie effectuée sur les rongeurs. La bactériologie est considérée comme étant la méthode de référence. Un cas est dit « confirmé » lorsque une souche de *Y. pestis* a été isolée, quel que soit le résultat de la microscopie. Un cas est dit « probable » lorsque l'isolement est négatif mais que la microscopie est positive (présence de coccobacilles à Gram négatif à coloration bipolaire, caractéristiques de *Y. pestis*). Un cas est dit « douteux » lorsque l'isolement est négatif et la microscopie est douteuse. Un cas est dit « négatif » si l'isolement et la microscopie sont douteuses. Les malades non prélevés mais notifiés sont des « suspects cliniques de peste ». Les cas confirmés ou probables sont considérés comme des cas de peste.

La détection de l'antigène F1 par la technique de l'ELISA a été développée par le Naval Medical Research Institute, Bethesda, USA, puis validée par le Laboratoire central de la peste et l'Institut Pasteur de Madagascar (Chanteau, S. *et al*, 2000a et Chanteau, S. *et al*, 1998a). Elle peut être réalisée sur des prélèvements de bubon, de crachat, d'organe, de sang ou d'urine. C'est un test rapide (5 heures), dont le principe repose sur la capture d'antigène F1 par un anticorps polyclonal anti-F1 de lapin préalablement adsorbé sur un support solide. Puis l'antigène fixé est révélé par un anticorps monoclonal anti-F1 de souris et un conjugué anti-IgG de souris couplé à la peroxydase. Le complexe ainsi formé est révélé par la dégradation d'un substrat de la peroxydase. Le substrat étant

chromogène, la densité optique mesurée à 410 nm est proportionnelle à la quantité d'antigène F1. Le test a été récemment amélioré, le seuil de détection a été abaissé à 0,5 ng d'antigène F1/ml. La spécificité de ce test est de 100 % (n = 68) à Madagascar (Chanteau, S. *et al.*, 1998a). La sensibilité est de 98 % au niveau de prélèvements de pus de bubon, mais elle diminue pour d'autres types de prélèvements : pour le sérum, elle n'est que de 52%, et utilisée sur des urines, elle est de 58 % (Chanteau, S. *et al.*, 2000a) .

Le test bandelette de détection de l'antigène F1 est un test très rapide (15 minutes), facile à réaliser, basé sur le principe d'immunochromatographie avec des particules d'or colloïdal. Ce test a été développé par l'Institut Pasteur de Madagascar et est utilisé en routine pour le diagnostic de peste bubonique et pulmonaire ainsi que pour la surveillance de la mortalité murine. Les prélèvements sont du pus de bubon ou un crachat. Pour prélever le pus de bubon, il faut injecter la moitié d'une seringue de 1 ml de PBS stérile dans le bubon (après désinfection de la peau), puis aspirer le pus ou la sérosité et agiter la seringue pour homogénéiser le pus. Lors de peste pulmonaire, il faut faire cracher le malade dans un pot stérile, aspirer 0,5 ml de crachat puis 1 ml de PBS dans la même seringue, et homogénéiser (Chanteau, S. et Rahalison, L., 2001). Il faut ensuite mettre 0,2 ml (quelques gouttes) de prélèvement sur la bandelette et attendre 15 minutes pour lire les résultats. Le seuil de détection est de 5 ng d'antigène F1/ml (Chanteau, S. *et al.*, 2000a). La spécificité est de 100 % et la sensibilité est de 98 %.

Le diagnostic sérologique repose sur la détection d'anticorps anti-F1 par une méthode ELISA indirecte. L'antigène F1 immobilisé sur une plaque ELISA permet de retenir les anticorps anti-F1. Puis le complexe formé est révélé par une IgG humaine marquée à la peroxydase. La lecture de la densité optique se fait à 492 nm. La spécificité de cette méthode est de 98,5 % et sa sensibilité est de 91,4 % à Madagascar (Leroy, F., 1997). Les anticorps sont détectables dans le sérum entre le 6^e et le 8^e jour après le début des signes cliniques, et atteignent un plateau vers le 13^e jour. Dans la plupart des cas, ils persistent au moins 6 mois et durent sans doute plusieurs années. Cependant, chez quelques malades, ils sont très fugaces et ne persistent pas au-delà de 3 mois. Deux prélèvements à 15 jours d'intervalle sont effectués chez les suspects de peste. Un cas est dit « confirmé » si une séroconversion est observée. Un cas est dit « probable » si le premier prélèvement est positif mais qu'il n'y a pas eu de second prélèvement. Un cas est dit « indéterminé » si le premier prélèvement est négatif et qu'il n'y a pas eu de second prélèvement. Un cas est dit « négatif » si les deux prélèvements sont négatifs. Les cas confirmés ou probables sont considérés comme des cas de peste.

Finalement, un cas de peste est défini comme un cas suspect pour lequel au moins un des quatre tests est positif, confirmé ou probable, c'est-à-dire si le cas est :

- « confirmé » ou « probable » à la bactériologie
- et/ou si la sérologie est « confirmée » ou « probable »
- et/ou la détection de l'antigène F1 (par ELISA ou par bandelette) est positive.

1.3. Analyse des données

Les données ont été analysées grâce au logiciel EpiInfo version 6.0 (CDC d'Atlanta). Il ne s'agit pas d'un échantillon mais de données exhaustives, donc il n'y a pas lieu de calculer des intervalles de confiance. L'analyse statistique a fait appel au tests du Khi deux ou bien au test de Fisher exact, selon le besoin. Un seuil de signification de 5 % a été retenu. Les cartes ont été réalisées grâce au logiciel MapInfo Professional version 6.5.

2. Données issues de la surveillance murine et entomologique

Pour ce travail, nous avons utilisé des données déjà récoltées. Nous présentons ci-dessous les modalités de la surveillance ayant permis de recueillir ces données.

2.1. Type de surveillance en place

La surveillance murine à Antananarivo est une surveillance active qui consiste en des piégeages réguliers de rats dans 9 quartiers dans la ville. Les données que nous avons analysées couvrent la période allant de janvier 1998 à décembre 2001.

La surveillance murine à Antananarivo a été orientée vers 9 quartiers de la ville qui ont été ces dix dernières années particulièrement touchés par la peste. Ces quartiers n'ayant pas été tirés au sort mais choisis délibérément de façon à augmenter les chances de détection de la circulation du bacille pesteux, ils ne sont donc pas représentatifs de ville d'Antananarivo. Les données que nous avons étudiées ne sont donc pas issues d'un protocole d'enquête épidémiologique sur la peste à Antananarivo, mais issues du programme d'épidémiosurveillance qui a pour but de suivre les populations murine et pulicidienne dans les quartiers jugés les plus à risque afin de détecter les premiers cas de rats et/ou de puces infectés et non de fournir une vision représentative de la situation épidémiologique de la peste à Antananarivo.

L'échantillonnage n'est pas non plus représentatif de la population murine de ces quartiers, dans la mesure où le procédé d'échantillonnage (piégeages) introduit un biais important, les rats malades ayant un comportement exploratoire sans doute réduit et ayant donc moins de chance d'être piégés. La circulation du bacille est donc sans doute sous-estimée, mais en suivant des données récoltées de cette façon sur de longues périodes de temps il est possible d'en dégager des tendances. De plus, comme nous l'avons dit précédemment, il s'agit d'un réseau intégré dont le but premier est d'ajuster au mieux les mesures de lutte contre les puces et les rongeurs, l'analyse des données étant une valeur ajoutée.

2.2. Modalités de la surveillance murine et entomologique

Nous avons jugé utile de présenter la surveillance depuis son commencement (1995), même si nous ne nous sommes intéressés qu'à la période allant de 1998 à 2001, afin d'expliquer et de justifier les modalités particulières de la surveillance pendant cette période là.

A Antananarivo, la surveillance de la peste murine a démarré en 1995 dans un important marché au gros, le marché du Tsenabe Isotry. La surveillance était basée sur des piégeages hebdomadaires de trois nuits consécutives. Ce marché était réputé pour être à l'époque un des lieux les plus insalubres de la ville en raison des amoncellements d'ordures rarement ramassés avant décembre 1996. En 1995, la séroprévalence globale chez les rats capturés était de 79,4 % (n = 471), prouvant une circulation très intense du bacille pesteux chez les populations murines (Dromigny, J.-A., 1997). Depuis 1995, les modalités de la surveillance au Tsenabe Isotry n'ont pas été modifiées afin de pouvoir comparer l'évolution de la situation année après année dans ce quartier.

A partir de 1996, en plus du marché du Tsenabe Isotry, 8 autres quartiers sont surveillés mais de façon irrégulière. Ainsi nous n'avons choisi d'analyser les données qu'à partir de 1998, date à laquelle la surveillance murine suit rigoureusement un protocole défini et mis en œuvre par le Bureau Municipal d'Hygiène (BMH) de la communauté urbaine d'Antananarivo, qui est responsable de la surveillance murine dans la capitale.

2.3. Modalités de récolte des données

2.3.1. Piégeages des rats

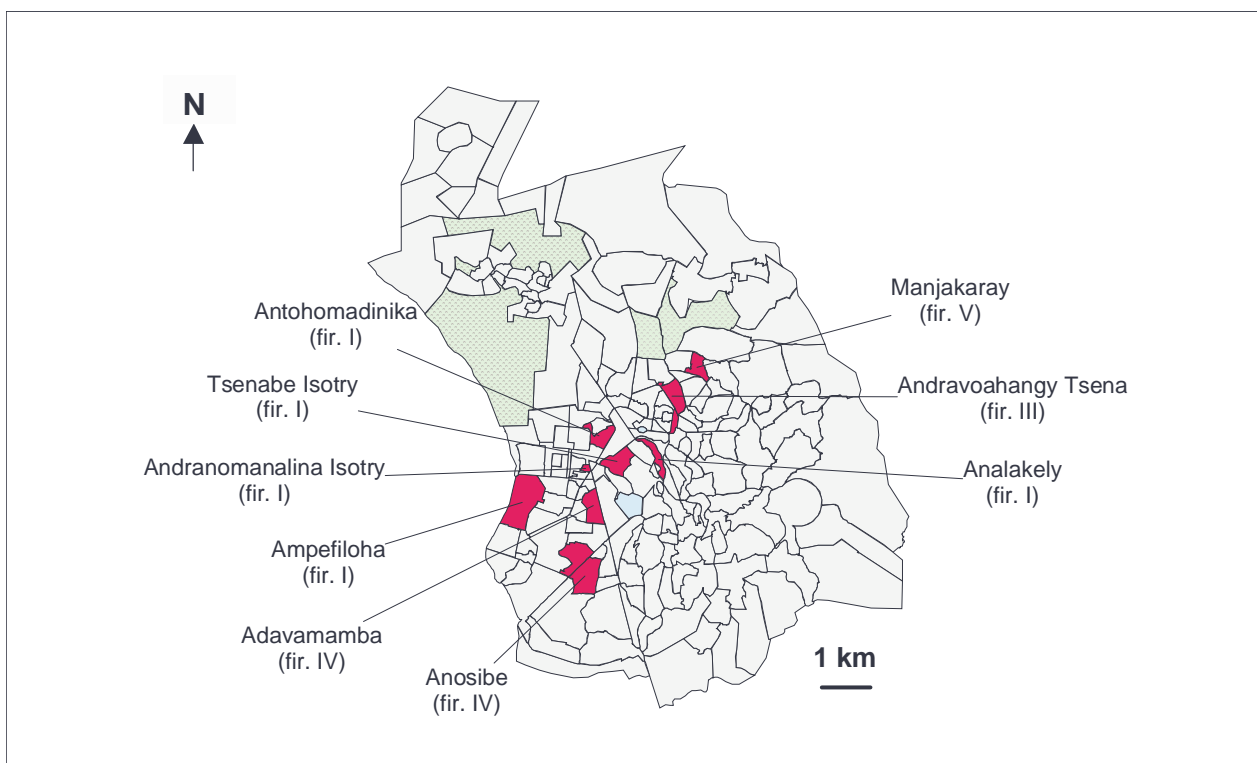
2.3.1.1. Lieux de piégeages

A Antananarivo, les 9 quartiers (*fokontany*) surveillés par le BMH (figure 8) se répartissent dans 4 des 6 arrondissements (*firaisana*) de la ville comme suit :

- 1er arrondissement :
 - Antohomadinika
 - Tsenabe Isotry
 - Andranomanalina Isotry
 - Ampefiloa

- Analakely
- III^e arrondissement :
 - Andravoahangy Tsena
- IV^e arrondissement :
 - Anosibe
 - Andavamamba
- V^e arrondissement :
 - Manjakaray

Figure 8 : Surveillance murine et entomologique de la peste à Antananarivo : quartiers de piégeages des micromammifères



Légende

■ : quartiers de piégeages des micromammifères

■ : rizières

■ : lacs

2.3.1.2. Types de pièges utilisés

Les pièges utilisés pour la surveillance de la peste murine sont des nasses comportant un appât non empoisonné et permettant des captures multiples. Les nasses sont déposées le soir et les animaux capturés sont récoltés le matin.

Les appâts utilisés par le BMH sont du poisson séché et des oignons, mais dans certains marchés où les rats ont accès à une nourriture abondante, les appâts sont parfois constitués d'écorce d'ananas et de bananes car ces produits sont plus rares.

2.3.1.3. Périodicité des piégeages

Le BMH dispose de trois équipes chargées des captures. La première équipe surveille le quartier du Tsenabe Isotry, de façon hebdomadaire, comme en 1995 : à raison de 3 nuits consécutives dans la semaine, et au moyen de 6 nasses par nuit. Les deux autres équipes assurent la surveillance mensuelle des 8 autres quartiers, chaque équipe surveillant quatre quartiers, un par semaine. Chacun de ces 8 quartiers est surveillé une semaine par mois, à raison de 3 nuits consécutives dans la semaine et au moyen de 24 nasses appâtées par nuit. Ce protocole de 3 nuits consécutives permet de minimiser l'influence des rats venant de zones situées à l'extérieur de la zone de piégeage (Rahelinirina, S., 1998). Si un mois comporte cinq semaines, seules quatre semaines font l'objet de piégeages, et ce pour les 9 quartiers.

Finalement pour chacun des 9 quartiers, un total de 72 nasses sont déposées par mois. La seule différence entre le Tsenabe Isotry et les 8 autres quartiers est la périodicité des piégeages.

Les piégeages ont lieu dans la nuit de lundi à mardi, de mardi à mercredi, et de mercredi à jeudi. Si le lundi est férié, la série des trois piégeages est décalée d'un jour (ils commencent dans la nuit de mardi à mercredi). Si le mardi, le mercredi ou le jeudi sont fériés, les pièges ne sont pas relevés ni déposés le jour férié, ainsi ils restent en place deux nuits consécutives.

2.3.2. Données concernant les animaux capturés

Les pièges sont relevés le matin, et tous les animaux issus d'une même nasse sont mis dans un sac en toile beige. Ils sont ramenés vivants à l'Institut Pasteur de Madagascar le matin même, où ils sont sacrifiés par dislocation des vertèbres cervicales, immédiatement épucés, pesés, mesurés et autopsiés. Une

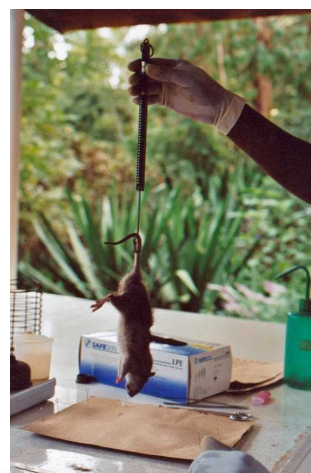
équipe de deux agents du BMH, spécialement formés, vient effectuer ce travail trois jours par semaine à l'Institut Pasteur de Madagascar. Les résultats sont ensuite retransmis chaque semaine au Ministère de la Santé et au BMH. Le BMH, en fonction de l'indice pulcidien et des résultats de bactériologie des rats et des puces, peut alors mettre en œuvre des campagnes de désinsectisation.

2.3.2.1. Identification des animaux capturés

Les animaux capturés sont identifiés par un numéro et la date de capture, l'arrondissement et le quartier des captures sont relevés. Les animaux capturés ont été classés en deux groupes en fonction de leur date de capture. Les captures de septembre à avril sont considérées comme réalisées pendant la saison pesteuse (humaine) tandis que les captures de mai à août sont considérées comme étant réalisées hors de la saison pesteuse.

L'espèce et le sexe sont déterminés et diverses mensurations (longueur tête - corps, longueur de la queue, profondeur des oreilles, longueur des tarse - extrémité phalangienne, taille des testicules, appréciation du développement des mamelles et de la taille de la vulve...) ainsi que le poids sont mesurés (photographie 1) afin de vérifier l'espèce attribuée et de pouvoir estimer l'âge des individus capturés pour savoir si beaucoup de jeunes sont infectés.

Le poids et le sexe permettent d'apprécier la structure de la population présente. Des tranches de poids ont été déterminées afin de classer les rats par catégorie d'âge. Les tranches de poids sont définies par espèce et par sexe. La première tranche de poids qui correspond à l'âge adulte a été définie comme la tranche pour laquelle la moitié des animaux sont matures. Chez les femelles, nous considérons comme matures les femelles gestantes, présentant des cicatrices utérines (les cicatrices signant d'anciennes gestations) ou ayant une vulve ouverte et des mamelles bien développées. Chez les mâles, nous considérons comme adulte un mâle ayant des testicules extérieurs de plus de 15 mm de long.



Photographie 1 : Pesée d'un rat
(photographie H. Guis)

Les tranches de poids pour *Rattus rattus* ont été définies d'après une étude effectuée par Rahelinirina en 1998 à Antananarivo. Les classes de poids pour *Rattus norvegicus* ont été définies par Duplantier d'après une étude portant sur 656 mâles et 671 femelles capturés en 1997 à Antananarivo (communication personnelle). Les tranches de poids en fonction des classes d'âges sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Tranches de poids (g) en fonction des classes d'âge

		Tranches de poids (en grammes) en fonction des âges					
		Immatures		Adultes			
Espèce	Sexe	classe I	classe II	Classe III	classe IV	Classe V	classe VI
<i>Rattus rattus</i>	Femelles	0 - 39	40 - 79	80 - 119	120 - 159	160 - 199	≥ 200
	Mâles	0 - 44	45 - 89	90 - 134	135 - 179	180 - 224	≥ 125
<i>Rattus norvegicus</i>	Femelles	0 - 49	50 - 99	100 - 149	150 - 199	200 - 249	≥ 250
	Mâles	0 - 59	60 - 119	120 - 179	180 - 239	240 - 299	≥ 300

Légende du tableau 1 :

Classe I : jeunes I : très jeunes

Classe II : jeunes II : jeunes

Classe III : adultes I : jeunes adultes

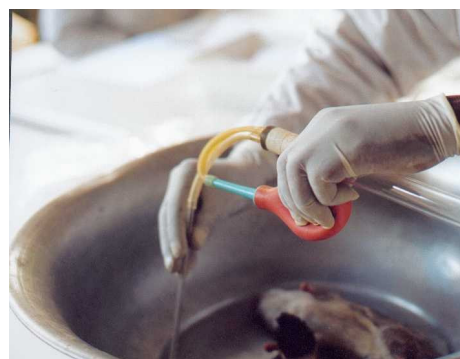
Classe IV : adultes II : adultes moyens

Classe V : adultes III : adultes âgés

Classe VI : adultes IV : très gros adultes

2.3.2.2. Identification des puces, index pulicidien et index cheopis

Les rats sont épucés avec une brosse dans une grande bassine creuse et les puces sont aspirées dans un tube à essai (photographie 2). L'index pulicidien (nombre de puces par rat) est calculé, les puces d'un même rat sont identifiées par un numéro de lot de puce. Lorsqu'une nasse contient plusieurs rats, ils sont tous mis dans le même sac de toile pour être transportés à l'Institut Pasteur. Si une puce est retrouvée dans le sac de toile alors qu'il y avait plusieurs rats dans le sac, la puce est attribuée au hasard à l'un des rats. Les espèces de puces sont déterminées et l'index cheopis peut alors être calculé. Ces deux index sont définis comme suit :



Photographie 2 : Aspiration des puces (photographie H. Guis)

Index pulicidien = Nombre de puces récoltées / nombre de rats capturés

Index cheopis = Nombre de *X. cheopis* / nombre de rats capturés

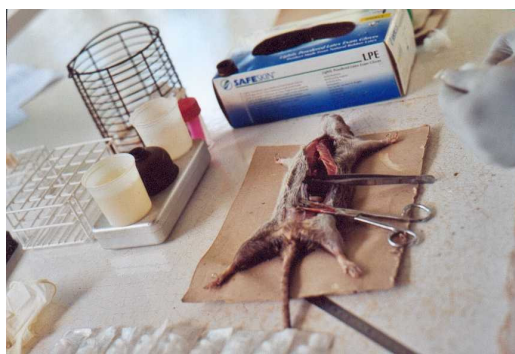
Le taux d'infestation a été divisé en trois catégories :

- infestation nulle : 0 puce
- infestation moyenne : 1 à 10 puces
- infestation forte : 11 puces ou plus

Nous avons choisi de prendre une échelle logarithmique pour déterminer les limites des classes d'infestations.

2.3.2.3. Examens bactériologiques sur les animaux capturés

Lors de l'autopsie (photographie 3), la rate est prélevée pour effectuer une analyse bactériologique. Cette opération est réalisée sur tous les rats provenant du Tsenabe Isotry et sur les 10 premiers rats de chaque quartier pour les huit quartiers surveillés mensuellement. Le prélèvement de rate est broyé dans 800 µl d'eau physiologique à 9 ‰. La bactériologie comprend une mise en culture sur milieu bactériologique et une inoculation à deux souris blanches OF1.



Photographie 3 : Autopsie d'un rat
(photographie H. Guis)

Pour la culture et l'isolement des souches, une oëse de la suspension est ensemencée sur un milieu Yersinia CIN en gélose et 100 µl de la suspension sont également ensemencés dans 10 ml d'eau peptonée. Le milieu Yersinia CIN contient 3 antibiotiques (Cefsulodine, Irgason et Novobiocine), c'est un milieu assez spécifique des Yersinia. L'eau peptonée est un milieu pauvre qui permet de diminuer les chances de développement des autres bactéries contaminantes. Il faut attendre 48 heures d'incubation à 27 °C pour voir apparaître des colonies. Sur milieu CIN, les colonies de *Y. pestis* se présentent sous la forme de petites colonies rondes à noyau rouge, bombées, crémeuses, à contour irrégulier, de 0.5 à 1 mm de diamètre. Si des colonies suspectes sont observées, les caractéristiques biochimiques et le test de phage sont mis en œuvre. Les colonies de *Y. pestis* sont isolées, un antibiogramme est réalisé puis les souches sont conservées.

L'inoculation de 100 µl de suspension à deux souris OF1 ayant préalablement reçu 100 µl de solutions de FeSO₄ (0,5 mg/ml). Le FeSO₄ augmente la virulence de *Y. pestis*. L'inoculation permet d'amplifier *Y. pestis* (utile lors de prélèvement pauvre) et elle empêche les contaminants de pousser. Les souris sont observées 10 jours. Si au moins une des deux souris meurt ou se trouve à un stade préagonique dans ces 10 jours, les deux souris sont autopsiées. Une goutte de sang de cœur est ensemencée sur milieu CIN et une goutte est mise dans 10 ml de bouillon BHI (Brain Heart Infusion). La rate est broyée dans 500 ml de bouillon BHI, une oëse de cette suspension est ensemencée sur milieu CIN. La lecture se fait comme précédemment.

La bactériologie est dite « positive » si *Y. pestis* est isolée à partir de la culture ou bien de l'inoculation. La bactériologie est dite « négative » dans le cas contraire. Si la bactériologie n'a pas été réalisée, elle est dite « absente ».

La bactériologie a ainsi été réalisée jusqu'au 11 janvier 2001. A partir de cette date, pour des raisons financières et de temps de travail, la bactériologie est abandonnée et les rats ont été uniquement testés par sérologie.

2.3.2.4. Examens sérologiques des animaux capturés

La sérologie est réalisée par la méthode du sérobuvar ou par la méthode de séroELISA. Le choix entre les deux méthodes est fonction des besoins du laboratoire : en temps normal, la technique du sérobuvar est utilisée mais parfois le laboratoire doit récupérer des sérums pour d'autres études, dans ce cas la méthode de séroELISA est utilisée.

Le sang est prélevé dans un tube eppendorf puis déposé sur le sérobuvar pour être testé par une méthode d'ELISA indirecte pour détecter les anticorps anti-F1. Pour chaque animal le sang est déposé sur 6 pastilles de papier buvard (Whatman n°3). Chaque pastille est calibrée pour que, une fois détachées, elles comportent toutes le même volume de sang. Il faut ensuite réimbiber le buvard pour décrocher les anticorps avec un tampon. Le surnageant est testé par ELISA pour détecter les anticorps anti-F1 selon la technique décrite et mise au point par Dromigny (1998) et Raharimanga (2001). La dilution finale correspond à une dilution au 1/100^e du sérum. La densité optique est lue à 492 nm.

Le seuil de positivité a été fixé à $DO_{492nm}=0,050$ pour les deux espèces de rats *R. norvegicus* et *R. rattus*. Pour *R. norvegicus*, il correspond à une spécificité (n = 42) et une sensibilité (n = 19) de 100 %. Pour des *R. rattus* sauvages, ce seuil correspond à une spécificité de 98,4 % (n = 64). La sensibilité n'ayant pas été étudiée chez *R. rattus* sauvage, nous avons pris la valeur de sensibilité obtenue sur des *R. rattus* nés en animalerie pour qui la sensibilité est de 100 % (n = 17) (Dromigny, J.-A., 1997). Nous ne disposons pas des valeurs de sensibilité et de spécificité pour les insectivores.

Dans la méthode de séroELISA, le sérum prélevé est directement dilué dans le tampon diluant et testé par la méthode ELISA pour détecter les anticorps anti-F1. Pour cette méthode, le seuil a été fixé à 0,150. Ce seuil correspond pour *R. norvegicus* à une sensibilité (n = 19) et une spécificité (n = 42) de 100 % et pour *R. rattus* à une spécificité de 97,6 % (n = 42) et une sensibilité de 100 % (n = 17) (Dromigny, J.-A., 1997). Nous ne disposons pas des valeurs de sensibilité et de spécificité pour les insectivores.

Pour les deux espèces de rats, nous pouvons calculer la séroprévalence réelle. La séroprévalence apparente (S_a) est la proportion d'individus séropositifs parmi les individus testés, c'est-à-dire la somme des vrais séropositifs et des faux

séropositifs. La séroprévalence réelle (Sr) est la somme des vrais séropositifs et des faux séronégatifs. Elle se calcule (Toma, B. *et al.*, 2001) en tenant compte de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp) :

$$Sr = (Sa+Sp-1) / (Se+Sp-1)$$

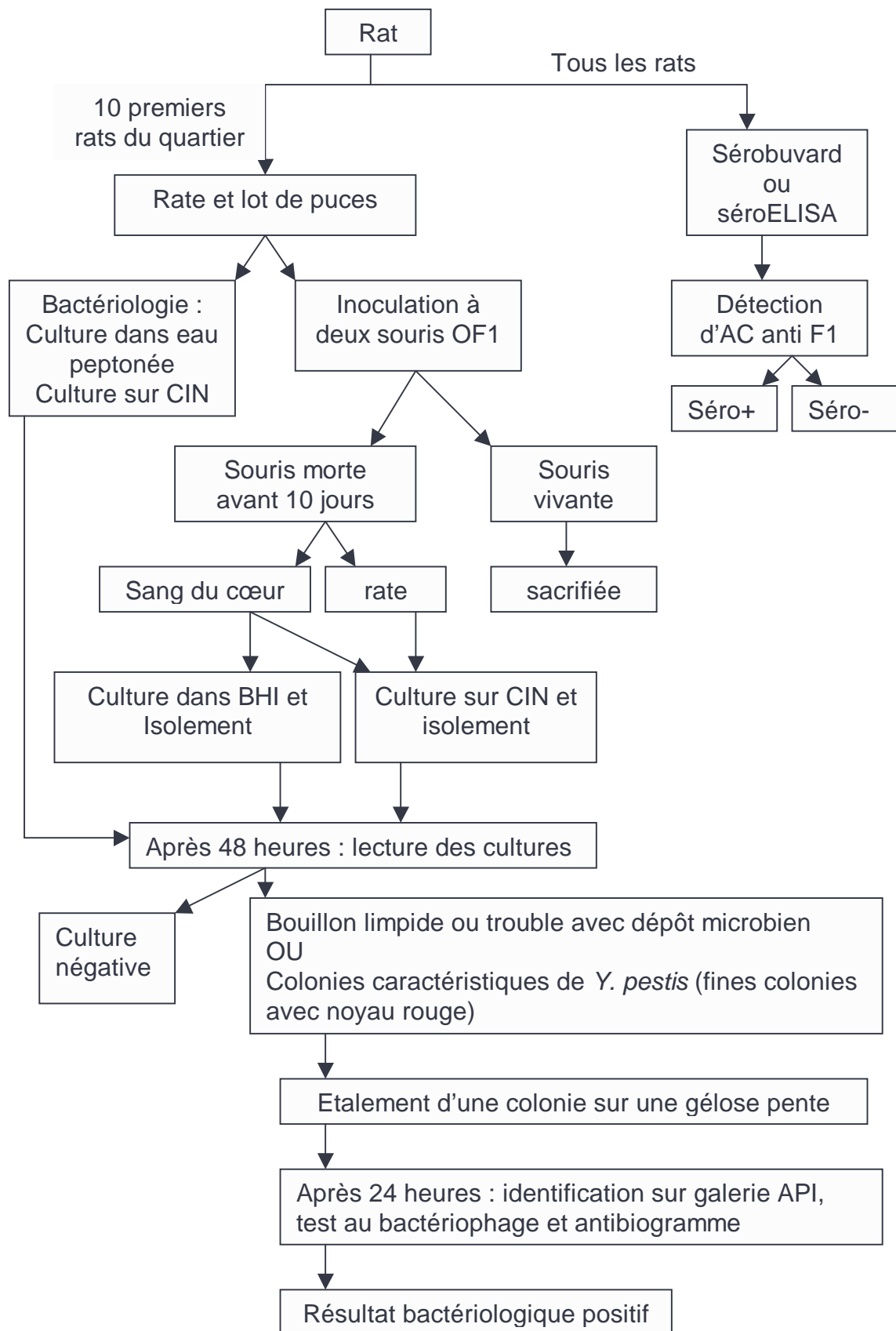
2.3.2.5. Examens bactériologiques des puces récoltées

Les puces d'un même rat forment un lot de puces. Un examen bactériologique est réalisé sur les lots de puces des dix premiers rats de chaque quartier. Le lot est écrasé afin de réaliser la bactériologie. La bactériologie comprend, comme précédemment, une culture suivi d'un isolement ainsi que l'inoculation à deux souris blanches. La bactériologie étant la méthode de référence, sa spécificité et sa sensibilité ne sont pas déterminées.

Une nouvelle variable a été définie afin de traduire le potentiel de transmission d'un rat et de ses puces : les rats infectés (positifs à la bactériologie) et/ou hébergeant des puces infectées sont considérés comme à risque de transmettre la peste. Cette variable est nommée « potentiel de transmission ».

La figure 9 récapitule les analyses sérologiques et bactériologiques effectuées sur les rongeurs et insectivores et sur leurs puces.

Figure 9 : Examens biologiques des rats et des puces



D'après Raharimanga, V., 2001

2.4. Analyse des données issues de la surveillance murine et entomologique

Les données issues de la surveillance suivent le parcours présenté dans la figure 10.

Les données récoltées sur une fiche papier présentée en annexe sont saisies dans une base de données grâce au logiciel AccessND. Les données provenant des captures effectuées entre le 01/01/1998 et le 31/12/2001 ont été analysées. Pour chaque animal capturé, nous avons relevé la date de capture, l'espèce, le sexe, le poids, l'arrondissement et le quartier où s'est effectuée la capture.

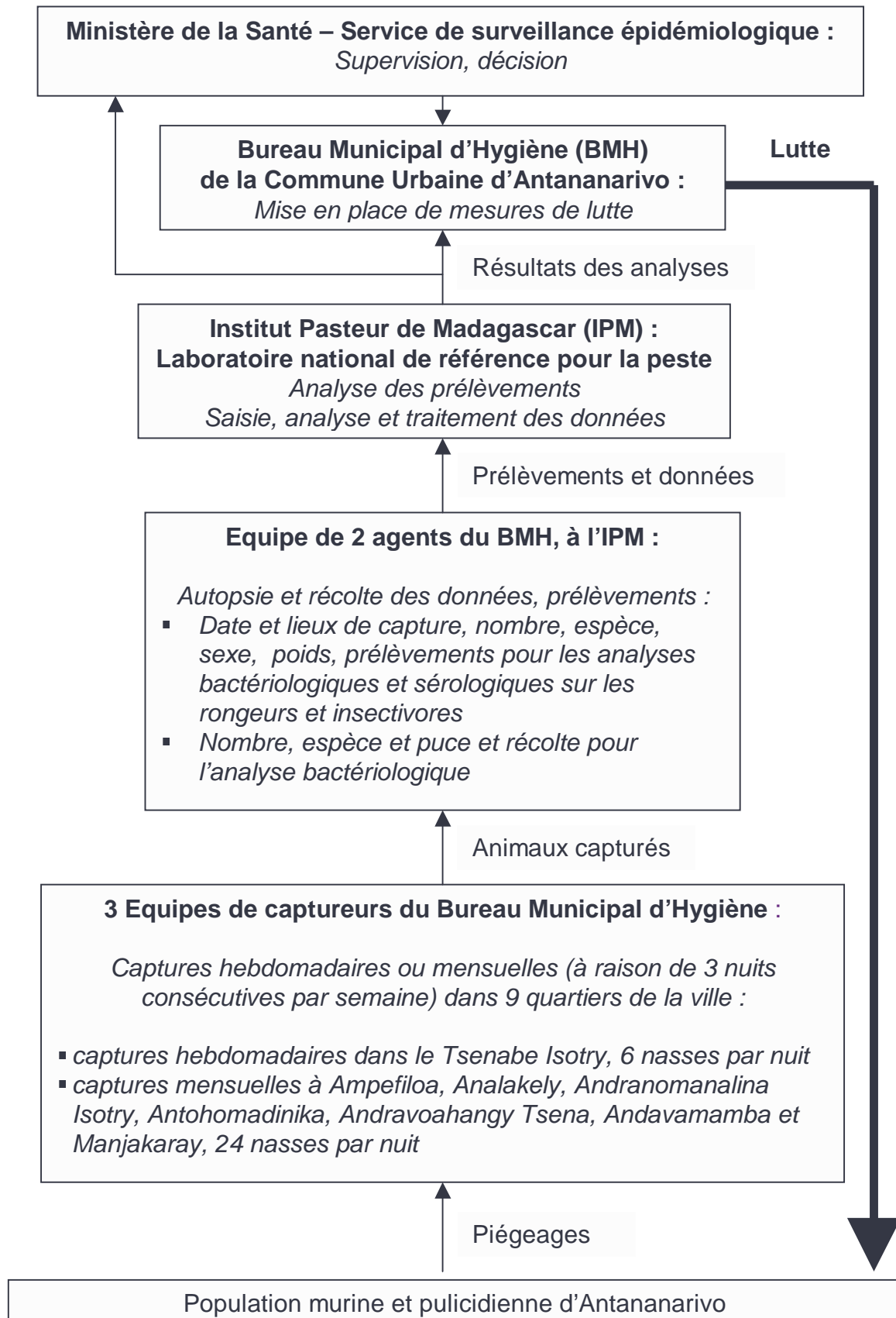
La combinaison des résultats de la culture et de l'inoculation à deux souris permet de donner les résultats bactériologiques obtenus à partir du prélèvement de rate, un résultat est dit « positif » si au moins une des deux techniques a permis d'isoler *Y. pestis*. (Les résultats bactériologiques ne sont disponibles que jusqu'au 11/01/2001 inclus, au delà de cette date, la bactériologie sur les rates n'est plus effectuée).

Le type de sérologie réalisée sur les prélèvements de sang réalisée est relevé (sérobuvar ou séroELISA), ainsi que le titre en anticorps et la conclusion sérologique.

Le nombre et les espèces de puces récoltées par animal capturé sont relevés. Comme précédemment pour les rongeurs, la combinaison des résultats de la culture et de l'inoculation aux souris nous donne les résultats de la bactériologie.

Ces données ont été vérifiées et corrigées par diverses méthodes de recoupement, puis analysées (analyses univariées) grâce au logiciel EpiInfo version 6.0 (CDC d'Atlanta). Dans le texte elles sont présentées avec un intervalle de confiance à 95%. L'analyse statistique univariée a fait appel aux tests du Khi deux ou bien du test de Fisher exact, selon le besoin. Le seuil de signification de 5% a été retenu. Les analyses statistiques multivariées ont été réalisées grâce au logiciel SASND (Software 8.2, Cary, NC, USA, 1999) et ont consisté en des régressions logistiques. Chacune des quatre variables reflétant la circulation de la peste chez les rats (bactériologie et sérologie des rats, bactériologie sur les puces et potentiel de transmission) a été expliquée par un modèle. Toutes les variables liées à la variable expliquée avec un $p \leq 0,2$ ont été entrées dans le modèle. Les données ont été modélisées en effectuant une sélection pas à pas descendante, et en ne conservant que les variables explicatives significatives ($p \leq 0,05$). La liaison entre une variable explicative et la variable expliquée est exprimée par un Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 %, fournissant une estimation du risque relatif. Par rapport à l'analyse univariée, les régressions logistiques permettent d'éviter les facteurs de confusion puisqu'elles tiennent compte de tous les facteurs simultanément lors de la modélisation de la variable à expliquer.

Figure 10 : Organigramme du réseau d'épidémiosurveillance de la peste dans les populations murines et pulcidiennes à Antananarivo de 1998 à 2001



3. Comparaison des données issues de la surveillance humaine, murine et entomologique

Les données murines et entomologiques n'étant disponibles que pour 9 quartiers d'Antananarivo, pour les comparer avec les données humaines nous sommes limités aux cas humains survenus dans ces 9 quartiers. Le quartier de piégeages des micromammifères que nous avons appelé « Anosibe » pour des raisons de simplification comprend en réalité des lieux de piégeages situés à la fois dans le quartier d'Anosibe mais aussi dans le quartier de Mandragobato. Nous avons donc regroupé les données humaines de ces deux quartiers pour les analyses. Par souci de simplification, nous gardons l'appellation « Anosibe ».

L'analyse statistique réalisée repose sur le calcul de coefficient de corrélation.

RESULTATS

1. Résultats de la surveillance humaine

1.1. Incidence des suspicions et des cas de peste

➤ Suspects

Au cours des 4 années, il y a eu 385 cas suspects de peste à Antananarivo, soit en moyenne 96,3 suspicions par an. En rapportant à la population de la ville d'Antananarivo (enquête réalisée par G. Lamoure en 1999 qui fait état de 891 039 habitants), l'incidence annuelle moyenne des suspicions est de 10,8 suspicions par an pour 100 000 habitants.

➤ Cas de peste

En considérant un cas de peste lorsque au moins une des techniques de diagnostic s'est révélée positive, il y a eu 94 cas de peste pendant les 4 années sur les 385 suspicions, soit 24,4 % des cas suspects. L'incidence annuelle moyenne est de 2,64 cas par an pour 100 000 habitants.

La bactériologie a été mise en œuvre pour 351 cas suspects sur 385 (91,2 %). Sur les 351 suspects, 38 diagnostics de peste ont été confirmés, et 14 sont considérés comme étant des cas probables de peste, soit 52 cas positifs au total (14,8 %). La méthode ELISA de détection des antigènes F1 a permis de confirmer le diagnostic de 73 des 361 cas prélevés (19,0 %). La bandelette de détection de l'antigène F1 a été utilisée pour 136 cas suspects, et 29 se sont avérés positifs (21,3 %). La sérologie a été réalisée chez 213 cas suspects, et a permis de mettre en évidence 28 séroconversions (cas confirmés) et 3 cas probables, soit au total 31 cas positifs (14,5 %). Notre objectif n'étant pas de comparer les différentes méthodes de diagnostic, nous ne présentons pas les résultats de concordance de ces différents tests.

1.1.1. Incidence des cas et des suspects en fonction du temps

L'incidence annuelle des suspicions et des cas diminue après 1999 (tableau 2 et figure 11).

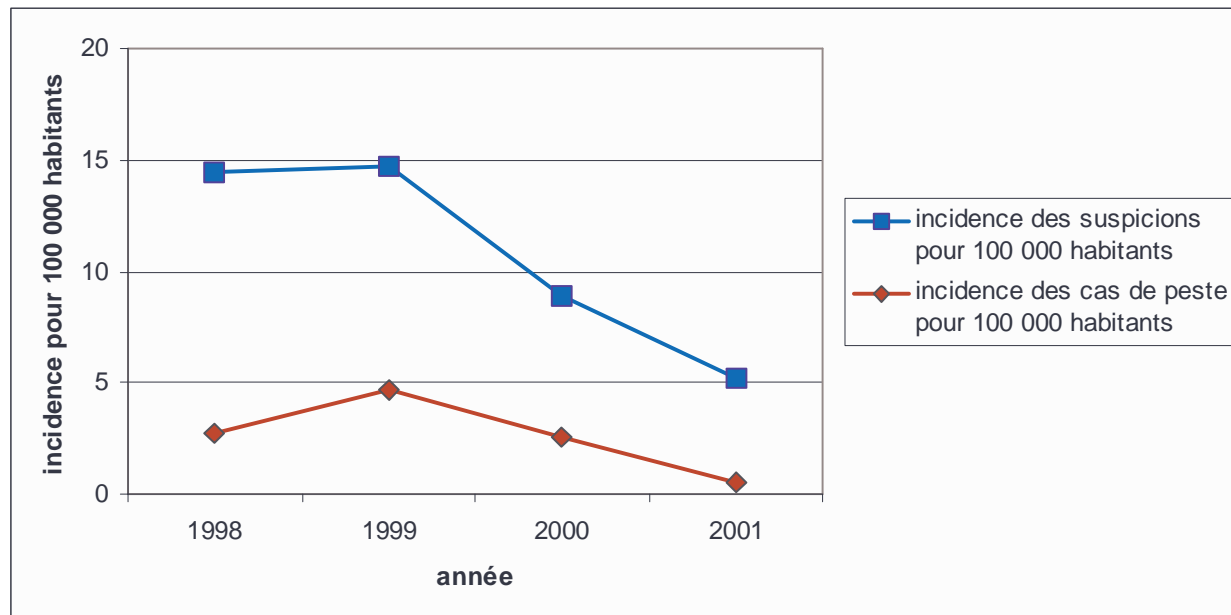
Tableau 2 : Evolution du nombre de cas et de suspects en fonction des années

année	nombre de cas confirmés ou probables	nombre total de suspicions	% de cas parmi les suspects
1998	24	129	18,6
1999	42	131	32,1
2000	23	79	29
2001	5	46	11
total	94	385	24,4

Nous n'avons pas mis en évidence une variation significative du nombre de suspicions entre 1998 et 1999, par contre, les variations sont significatives entre toutes les autres années. Le nombre de suspicions diminue de façon significative d'année en année entre 1999 et 2001 (1999-2000 : $p < 10^{-3}$ et 2000-2001 : $p < 10^{-2}$).

Il y a une augmentation significative du nombre de cas entre 1998 et 1999 ($p < 0,03$), puis une diminution significative d'année en année entre 1999 et 2001 ($p < 0,02$ et $p < 10^{-3}$).

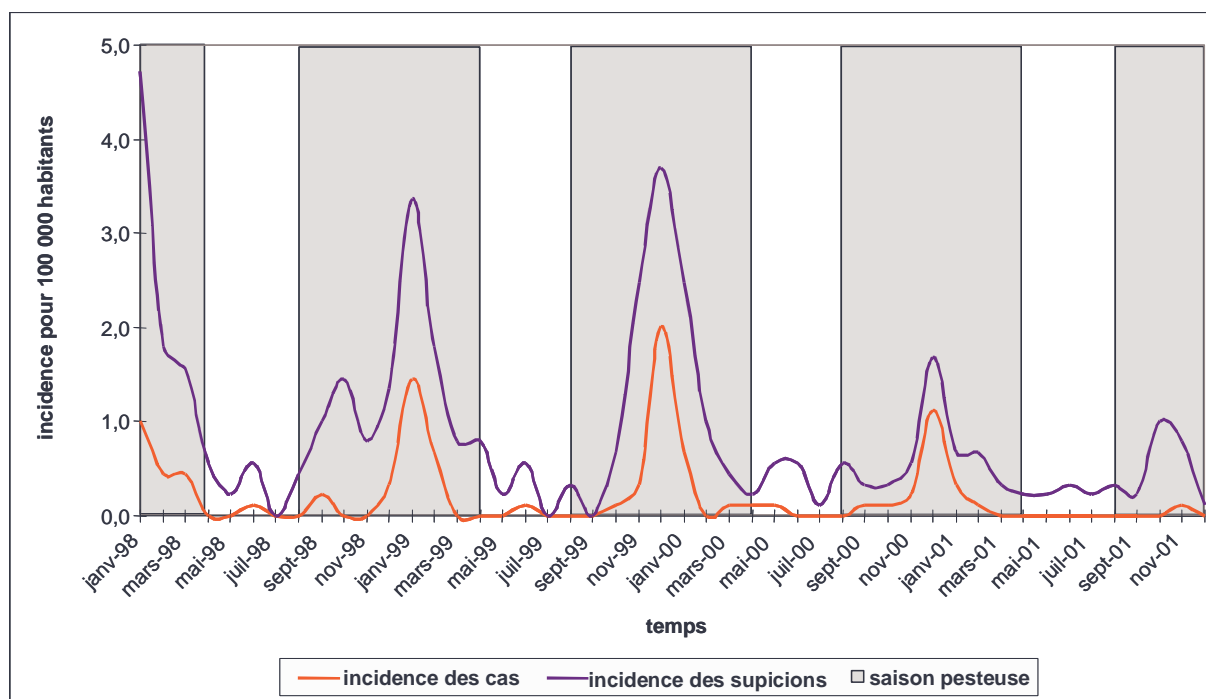
Figure 11 : Incidence annuelle des suspicions et des cas de peste par année



La figure 12 présente l'évolution mensuelle de l'incidence mensuelle des cas et des suspects. La moyenne de l'incidence mensuelle des cas au cours des 48 mois de surveillance est de 0,2 cas par mois pour 100 000 habitants. En saison pesteuse (septembre à avril), la moyenne de l'incidence mensuelle des cas est de 0,3 cas par mois pour 100 000 habitants. En saison non pesteuse, la moyenne de

l'incidence mensuelle est de 0,02 cas par mois pour 100 000 habitants. Cette différence est significative ($p < 10^{-7}$).

Figure 12 : Incidence mensuelle des cas et des suspects



1.1.2. Incidence en fonction des arrondissements et des quartiers

Les 6 arrondissements d'Antananarivo sont touchés par la peste. L'incidence des suspicions et des cas varie selon les arrondissements (figure 13), ces variations sont significatives entre certains arrondissements (tableau 3)

Figure 13 : Moyenne de l'incidence annuelle des suspicions et des cas par arrondissement

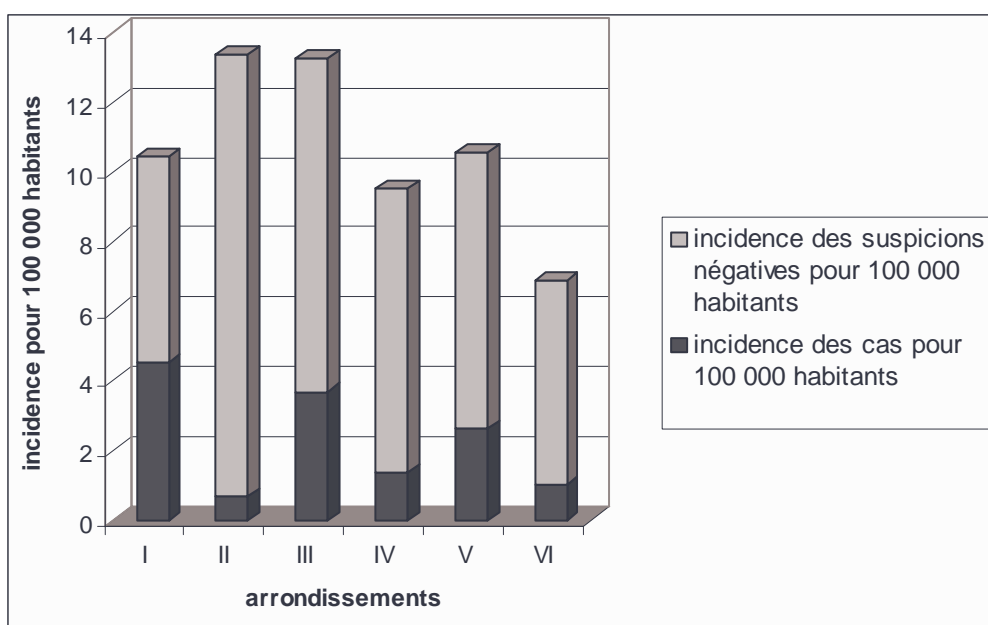


Tableau 3 : Différence d'incidence entre les arrondissements : valeurs de p

Différence d'incidence entre les arrondissements						
Valeurs de p						
arrondissements	I	II	III	IV	V	VI
I	X					
II	<10 ⁻³	X				
III	NS	<10 ⁻²	X			
IV	<10 ⁻²	NS	<0,02	X		
V	<0,05	<0,03	NS	NS	X	
VI	<10 ⁻²	NS	<0,02	NS	NS	X

Légende :

■ : différence significative, avec valeur de p
 NS : pas de différence significative mise en évidence

Les suspicions survenues pendant les 4 années de surveillance proviennent de 110 quartiers d'Antananarivo et les cas se répartissent dans 32 quartiers. Le quartier de Manjakaray détient le plus grand nombre de cas (14 cas en 4 ans), et celui d'Ankadifotsy a l'incidence annuelle la plus forte (28,0 cas par an pour 100 000 habitants) au cours des 4 années confondues. Le tableau 4 présente l'incidence annuelle par quartier pour les 32 quartiers atteints. Les données provenant des quartiers dans lesquels ont lieu les piégeages des micromammifères sont présentées en grisées. Nous avons regroupé les quartiers d'Anosibe et de Mandragobato car les piégeages des rats ont lieu sur les deux quartiers.

Tableau 4 : Moyenne des incidences annuelles des suspicions et des cas dans les 32 quartiers atteints d'Antananarivo

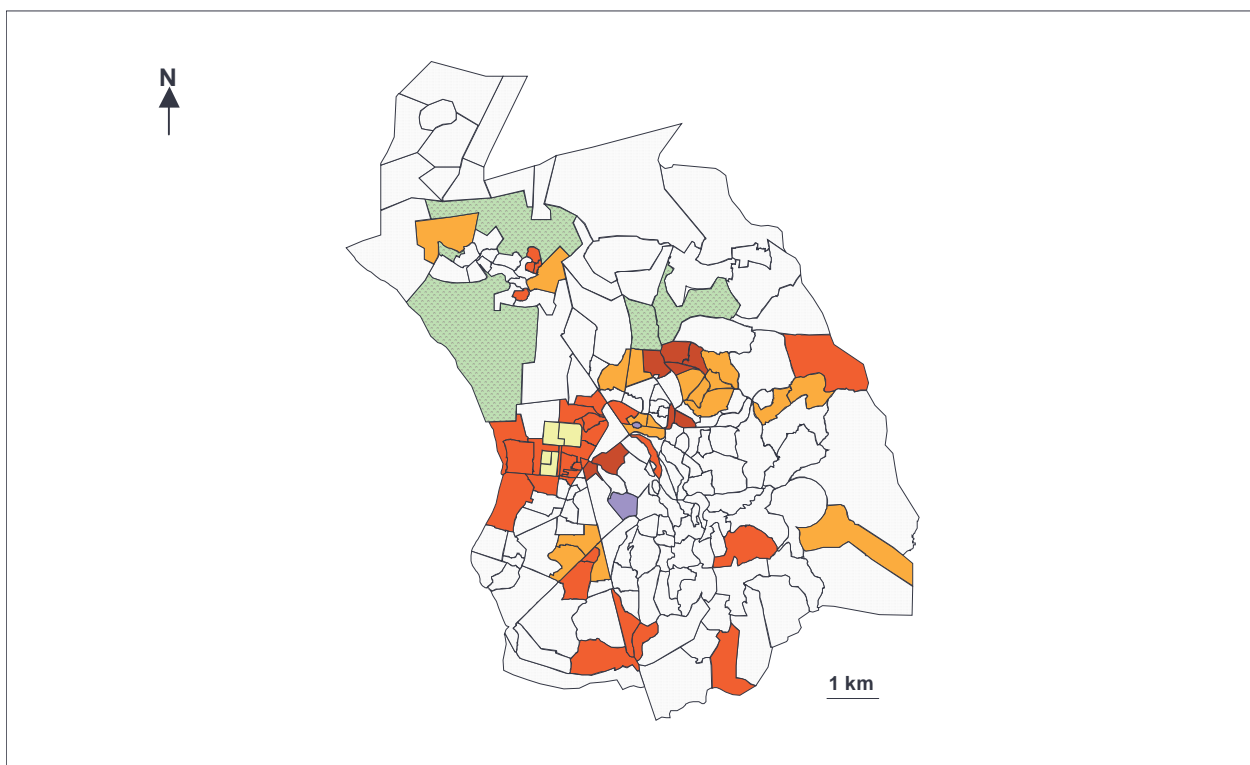
Quartier	Nombre de suspicions de peste (4 années)	Incidence annuelle des suspicions (100000 habitants)	Nombre de cas de peste (4 années)	Incidence annuelle des cas de peste (100000 habitants)	Population
ANKADIFOTSY	16	74,7	6	28,0	5358
AMBALAVAO ISOTRY	7	53,1	3	22,8	3295
ANDRAVOAHANGY	15	31,3	10	20,9	11982
TSENABE ISOTRY	6	26,7	4	17,8	5611
MANJAKARAY	25	29,1	14	16,3	21445
ANDOHATAPENAKA	16	16,8	10	10,5	23761
BETAFO	3	26,0	1	8,7	2887
SOANIERANA	3	11,7	2	7,8	6432
ANALAKELY	4	15,2	2	7,6	6569
ANTOHOMADINIKA	18	12,5	11	7,6	36131
ANDRANOMANALINA	7	17,3	3	7,4	10124
MANDRANGOBATO	7	15,5	3	6,6	11312
ANTETEZANA AFOVOANY	3	9,3	2	6,2	8108
ANKERANA ANKADINDRAMAMY	5	13,9	2	5,6	8961
ANDREFAN' ANKADIMBAHOAKA	1	5,5	1	5,5	4526
AMBATOROKA	4	21,3	1	5,3	4695
ANTANIMENA	3	15,4	1	5,1	4881
AMPEFILOHA	7	35,2	1	5,0	4970
ANTANJOMBE	4	18,8	1	4,7	5331
AMBOHITSOA ANKAZOLAVA	2	9,1	1	4,5	5520
ANOSIBE et MANDRAGOBATO	17	13,5	5	4,0	31386
AMBATOKARANANA	3	11,8	1	3,9	6334
AMBODIMITA	2	7,7	1	3,9	6487
ANKATSO	4	13,3	1	3,3	7506
ANOSIVAVAKA	4	13,0	1	3,3	7689
AMBATOMAINTY	1	3,0	1	3,0	8383
TSARAHONENANA	2	5,8	1	2,9	8669
ANJANAHARY	13	11,8	3	2,7	27543
BEHORIRIKA	4	10,2	1	2,6	9793
ANOSIBE	10	12,5	2	2,5	20074
AMBOHIDAHY	4	9,5	1	2,4	10522
ANKORONDRANO	9	18,7	1	2,1	12022
67 HA	6	4,4	1	0,7	34126

Légende :

■ : quartiers de capture de rongeurs pour la surveillance murine et pulicidienne

La figure 14 présente la moyenne des incidences annuelles des 4 années par quartier. Les incidences ayant une distribution dissymétrique à gauche, la discrétisation des données a été réalisée par progression géométrique, c'est à dire que l'amplitude des classes augmente au fur et à mesure de la croissance des valeurs (Rican, S., 1998).

Figure 14 : Incidence annuelle moyenne par quartier (pour 100 000 habitants)



Légende :

- : pas de cas de peste déclarés
- : incidence comprise entre 0,7 et 1,8 (pour 100 000 habitants)
- : incidence comprise entre 1,8 et 4,5 (pour 100 000 habitants)
- : incidence comprise entre 4,5 et 11,3 (pour 100 000 habitants)
- : incidence comprise entre 11,3 et 28 (pour 100 000 habitants)
- : lacs
- : rizières

1.1.3. Evolution de l'incidence annuelle dans les quartiers en fonction des années

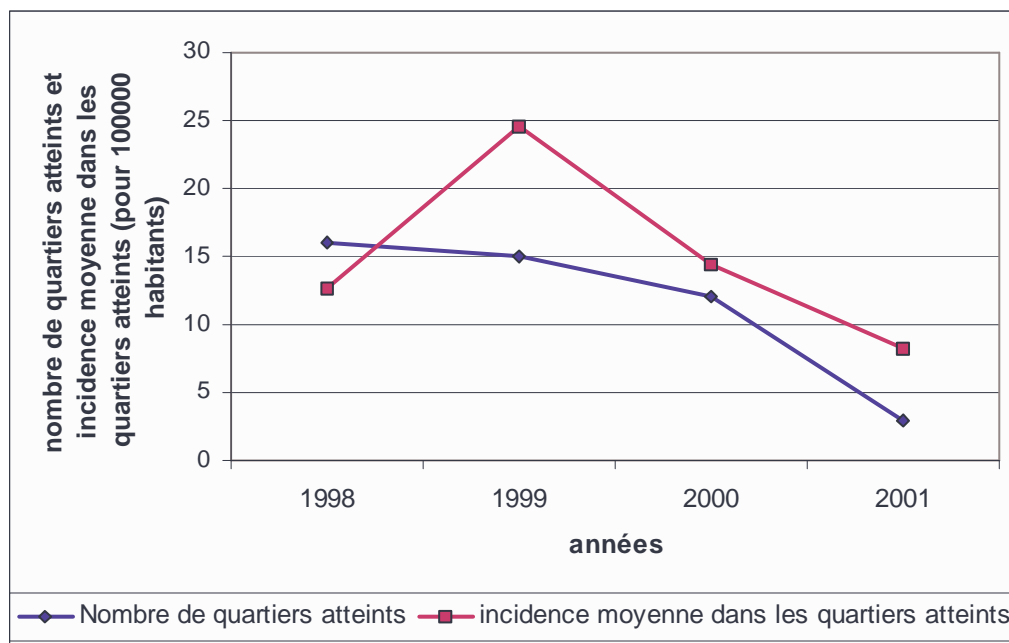
Le tableau 5 présente l'évolution du nombre de cas dans les différents quartiers en fonction des années.

Tableau 5 : Evolution du nombre de cas et de l'incidence annuelle dans les quartiers en fonction des années.

Quartier	nombre total de cas (4 années)	Incidence annuelle en 1998 (100000 habitants)	Incidence annuelle en 1999 (100000 habitants)	Incidence annuelle en 2000 (100000 habitants)	Incidence annuelle en 2001 (100000 habitants)	Incidence annuelle moyenne de la peste (100000 habitants)
67 HA	1	0,0	0,0	2,9	0,0	0,7
AMBALAVAO ISOTRY	3	0,0	60,7	0,0	30,3	22,8
AMBATOKARANANA	1	15,8	0,0	0,0	0,0	3,9
AMBATOMAINTY	1	0,0	0,0	11,9	0,0	3,0
AMBATOROKA	1	0,0	21,3	0,0	0,0	5,3
AMBODIMITA	1	15,4	0,0	0,0	0,0	3,9
AMBOHIDAHY	1	0,0	9,5	0,0	0,0	2,4
AMBOHITSOA ANKAZOLAVA	1	0,0	0,0	18,1	0,0	4,5
AMPEFILOHA	1	0,0	0,0	20,1	0,0	5,0
ANALAKELY	2	0,0	0,0	30,4	0,0	7,6
ANDOHATAPENAKA	10	8,4	0,0	33,7	0,0	10,5
ANDRANOMANALINA	3	19,8	9,9	0,0	0,0	7,4
ANDRAVOAHANGY	10	16,7	58,4	8,3	0,0	20,9
ANDREFAN' ANKADIMBAHOAKA	1	0,0	0,0	22,1	0,0	5,5
ANJANAHARY	3	3,6	7,3	0,0	0,0	2,7
ANKADIFOTSY	6	0,0	93,3	18,7	0,0	28,0
ANKATSO	1	13,3	0,0	0,0	0,0	3,3
ANKERANA ANKADINDRAMAMY	2	11,2	0,0	11,2	0,0	5,6
ANKORONDRANO	1	8,3	0,0	0,0	0,0	2,1
ANOSIBE	2	10,0	0,0	0,0	0,0	2,5
ANOSIVAVAKA	1	0,0	13,0	0,0	0,0	3,3
ANTANIMENA	1	0,0	20,5	0,0	0,0	5,1
ANTANJOMBE	1	0,0	18,8	0,0	0,0	4,7
ANTETEZANA AFOVOANY	2	24,7	0,0	0,0	0,0	6,2
ANTOHOMADINIKA	11	0,0	13,8	11,1	5,5	7,6
BEHORIRIKA	1	0,0	10,2	0,0	0,0	2,6
BETAFO	1	34,6	0,0	0,0	0,0	8,7
MANDRANGOBATO	3	26,5	0,0	0,0	0,0	6,6
MANJAKARAY	14	9,3	46,6	0,0	9,3	16,3
SOANIERANA	2	15,5	15,5	0,0	0,0	7,8
TSARAHONENANA	1	0,0	0,0	11,5	0,0	2,9
TSENABE ISOTRY	4	17,8	53,5	0,0	0,0	17,8
ANOSIBE et MANDRAGOBATO	5	15,9	0,0	0,0	0,0	4,0
Total par année pour la ville d'Antanarivo	94	2,7	4,7	2,6	0,6	2,6

La figure 15 présente l'évolution du nombre de quartiers atteints en fonction des années et la moyenne de l'incidence dans ces quartiers atteints. Le nombre de quartiers atteints se réduit d'année en année. La moyenne de l'incidence dans les quartiers atteints augmente significativement en 1999 ($p < 10^{-2}$) et diminue en 2000 ($p < 0,04$). Nous n'avons pas mis en évidence de variations significatives d'incidence dans les quartiers atteints entre les années 2000 et 2001.

Figure 15 : Evolution du nombre de quartiers atteints et de la moyenne des incidences annuelles dans les quartiers atteints



Les figures 16, 17, 18 et 19 présentent l'évolution de l'incidence annuelle dans les différents quartiers. La discrétisation des données a été réalisée par progression géométrique puisque les données ont une distribution dissymétrique à gauche. Les mêmes classes ont été réalisées pour les quatre cartes. Les plus fortes incidences sont observées en 1999, en 2001 les quartiers sont faiblement infectés.

Figure 16 : Incidence annuelle dans les quartiers en 1998

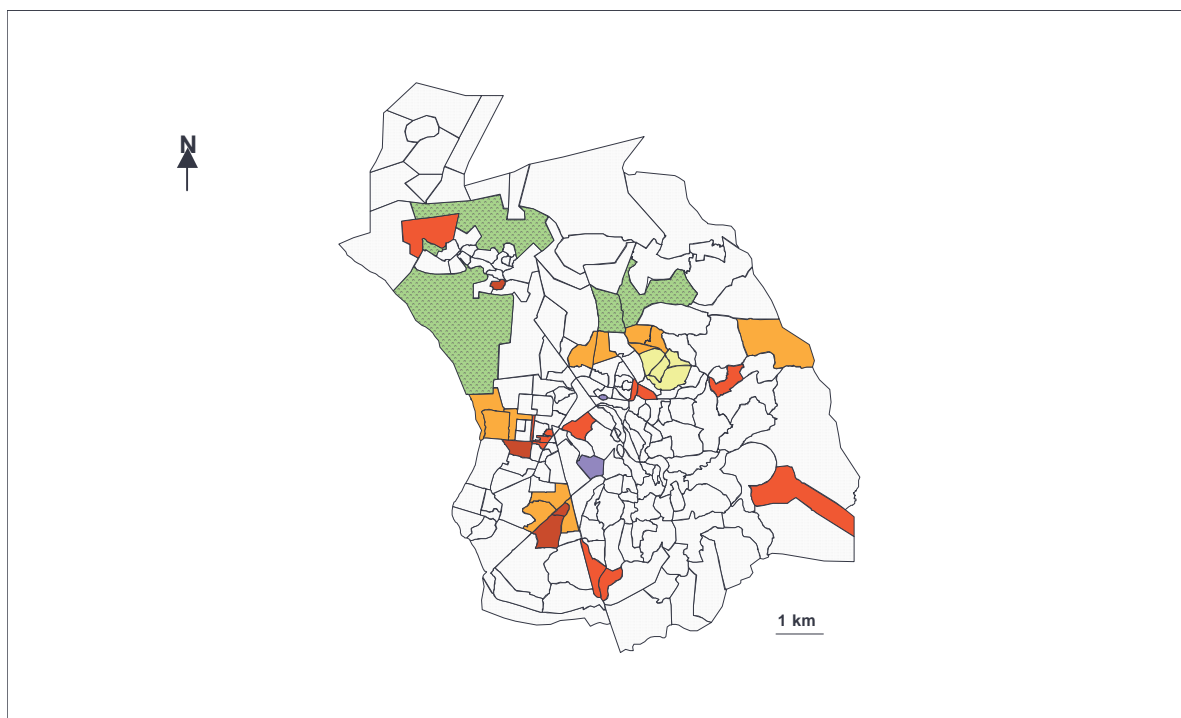


Figure 17 : Incidence annuelle dans les quartiers en 1999

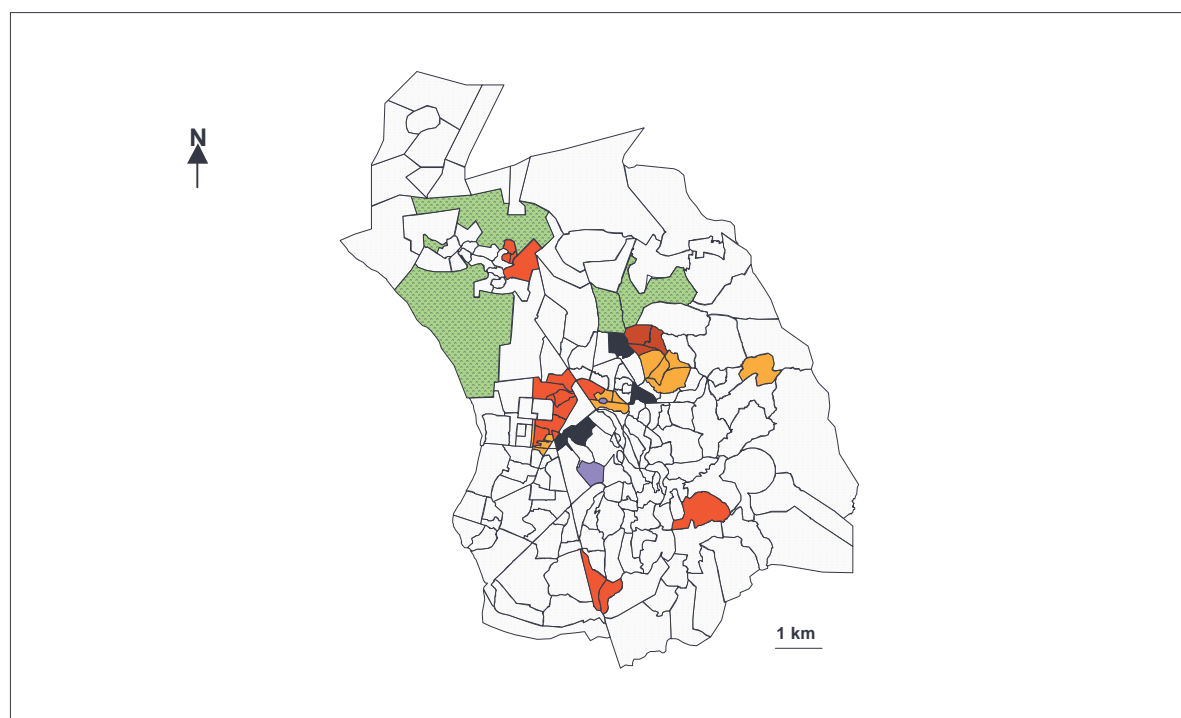


Figure 18 : Incidence annuelle dans les quartiers en 2000

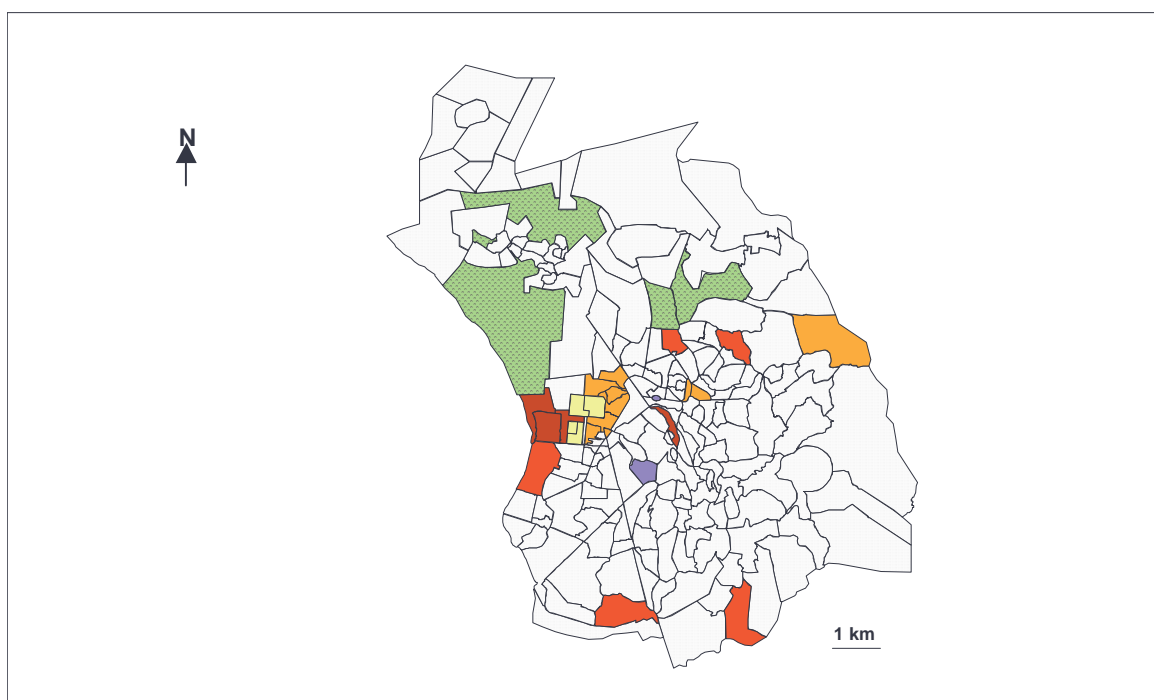
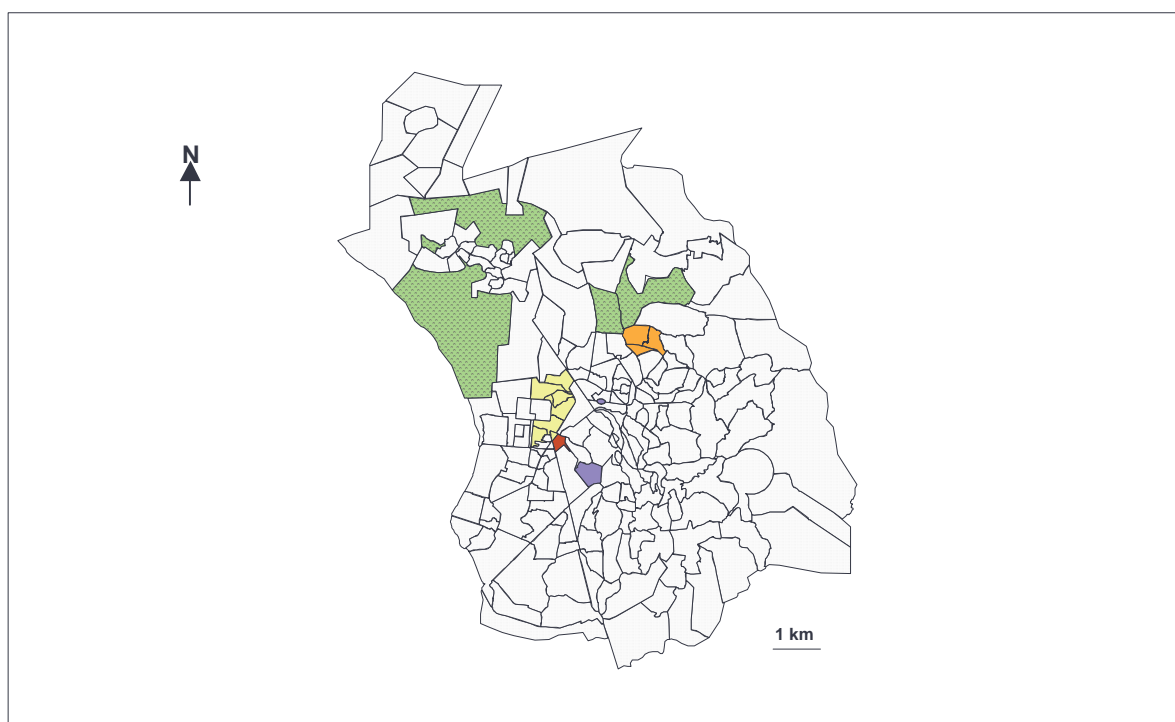


Figure 19 : Incidence annuelle dans les quartiers en 2001



Légende des figures 16 à 19 :

□ : Pas de cas de peste déclarés	■ : Incidence comprise entre 23,4 et 46,7
■ : Incidence comprise entre 2,9 et 5,9	■ : Incidence comprise entre 46,7 et 93,3
■ : Incidence comprise entre 5,9 et 11,7	■ : Lacs
■ : Incidence comprise entre 11,7 et 23,4	■ : Rizières

1.2. Description de la population des cas

1.2.1. Sexe des cas positifs

43 femmes sur 158 (27,2 %) et 51 hommes sur 227 (22,5 %) ont eu un résultat positif. Au total, 54,3 % des cas positifs sont des hommes et 45,7 % sont des femmes (tableau 6). Les tests statistiques ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative de répartition par sexe entre les suspects négatifs et les cas. Dans la population malgache, le pourcentage de femmes dans la population est de 49,9%. En appliquant ce pourcentage à la population tananarivienne, nous ne mettons pas en évidence de différence significative de répartition des cas selon le sexe.

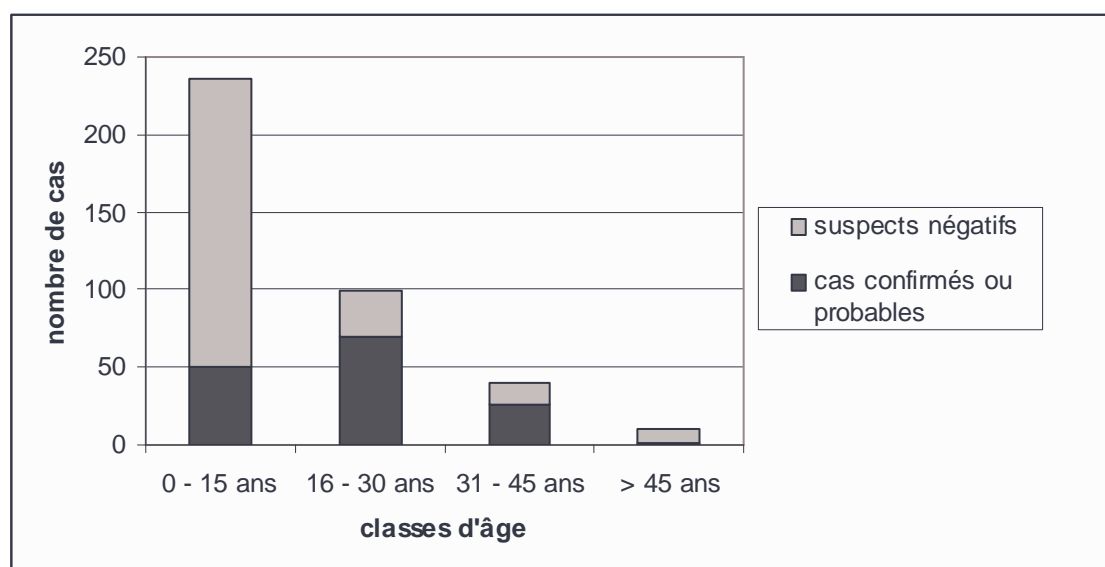
Tableau 6 : Sexe des cas et des suspects de peste

		cas positifs	cas négatifs	total
sexe		nombre	nombre	
féminin	nombre	43	115	158
	% parmi les femmes	27,2%	72,8%	41,0%
	% selon les résultats	45,7%	39,5%	/
masculin	nombre	51	176	227
	% parmi les hommes	22,5	77,5	59,0%
	% selon les résultats	54,3%	60,5%	/
total	nombre	94	291	385
	% des suspects	24,4%	75,6%	100,0%

1.2.3. Age des cas positifs

L'âge a été renseigné pour 368 suspects (95,6 %). L'âge des suspects varie de 0 à 83 ans, avec une moyenne de 15 ans. L'âge des cas positifs varie de 1 an à 58 ans. L'âge moyen des cas est de 17,2 ans (figure 20).

Figure 20 : Répartition des suspects et des cas selon l'âge



1.2.4. Forme clinique

La forme clinique a été relevée pour 381 suspects (99,0 %). 94,6 % des cas positifs sont des cas de peste bubonique et 5,4 % sont des cas de peste pulmonaire (Tableau 7). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de résultat du diagnostic selon la forme clinique évoquée.

Tableau 7 : Forme clinique des cas et des suspects

forme clinique		suspects positifs	suspects négatifs	total
peste bubonique	nombre	88	278	366
	% parmi peste bubonique	24,0%	76,0%	96,1%
	% selon résultats	94,6%	96,5%	/
peste pulmonaire	nombre	5	10	15
	% parmi peste pulmonaire	33,3%	66,7%	3,9%
	% selon résultats	5,4%	3,5%	/
total	nombre	93	288	381
	% de suspects	24,4%	75,6%	100,0%

1.2.5. Statut des malades

Le statut est connu pour 384 suspects (99,7 %). 24 suspects de peste étaient décédés et 360 étaient vivants. Le diagnostic de peste est positif chez 62,5 % des suspects décédés (15 cas), et chez 21,9 % (79 cas) des suspects vivants (Tableau

8). Il y a significativement plus de cas positifs chez les suspects décédés que chez les suspects vivants ($p < 10^{-5}$).

Tableau 8 : Statut des cas et des suspects

statut		résultats		total
		positifs	négatifs	
vivant	nombre	79	281	360
	% parmi les vivants	22%	78%	93,8%
	% selon résultats	84%	97%	/
décédé	nombre	15	9	24
	% parmi les décédés	63%	38%	6,3%
	% selon résultats	16%	3%	/
total	nombre	94	290	384
	% de suspects	24,5%	75,5%	100,0%

La date de décès est connue pour 23 des 24 décès. Les décès ont eu lieu entre 0 et 9 jours après le début des symptômes, et en moyenne 3 jours après le début des symptômes.

1.2.6. Présence de rats morts

La présence ou l'absence de rats morts aperçus dans les semaines précédant le début de la maladie a été notifiée pour 332 suspects (86,2 %) (Tableau 9). Il y a significativement plus de cas positifs parmi les suspects ayant vu des rats morts que parmi ceux qui n'en ont pas vu ($p < 10^{-3}$).

Tableau 9 : Notification de rats morts chez les cas et les suspects

notification de rats morts		suspects positifs	suspects négatifs	total
présence de rats morts	nombre	18	22	40
	% parmi ceux ayant observé des rats morts	45,0%	55,0%	12,0%
	% selon les résultats	23%	8%	/
absence de rats morts	nombre	60	232	292
	% parmi ceux n'ayant pas observé de rats morts	20,5%	79,5%	88,0%
	% selon les résultats	77%	91%	/
total	nombre	78	254	332
	% de suspects	23,5%	76,5%	100,0%

Dans 26 cas sur 40 (65 %), le lieu de gisement des rats morts a été notifié (tableau 10). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de

résultats des examens entre les gens ayant observé des rats morts dans leur maison et ceux ayant observé des rats morts dans le village ou le quartier.

Tableau 10 : Lieu de gisement des rats morts observés par les cas et les suspects

lieu de gisement des rats morts		résultats		total
		positifs	négatifs	
maisons	nombre	10	9	19
	% parmi les rats morts dans les maisons	52%	47%	73%
	% selon les résultats	83%	64%	/
village/quartier	nombre	2	5	7
	% parmi les rats morts dans les quartiers	29%	71%	27%
	% selon les résultats	17%	36%	/
total	nombre	12	14	26
	% de suspects	46%	54%	100%

1.2.7. Notification de voyages parmi les cas et les suspects

360 suspects ont répondu à la question « avez-vous effectué un voyage dans les 15 jours précédant l'apparition des signes cliniques ? » (93,5 %). Parmi eux, 17,5 % déclarent avoir effectué un voyage. 16 % des cas déclarent avoir effectué un voyage. Il n'y a pas de différence significative de résultats aux examens entre les voyageurs et les non-voyageurs (tableau 11).

Tableau 11 : Voyages chez les cas et les suspects

Notification de voyage		Résultats		total
		positifs	négatifs	
voyage	nombre	14	49	63
	% parmi les voyageurs	22%	78%	17,5%
	% selon les résultats	16%	18%	/
pas de voyage	nombre	73	224	297
	% parmi les non voyageurs	25%	75%	82,5%
	% selon les résultats	84%	82%	/
total	nombre	87	273	360
	% de suspects	24%	76%	100%

1.3. Analyse des paramètres descriptifs

Nous avons testé les variations des paramètres descriptifs deux à deux (classe d'âge, sexe, mois, année, quartier et arrondissement, statut, forme clinique

et présence de rats morts). Nous avons effectué ces analyses sur la population totale suspecte et sur la population de cas. Pour l'analyse effectuée chez les suspects, deux séries de paramètres varient de façon significative entre eux : le sexe des suspects varie selon les années et le statut des suspects varie selon les classes d'âges. Chez les cas, nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives (les résultats sont non significatifs ou les échantillons sont trop faibles pour tester les variations des paramètres entre eux).

1.3.1. Variations du sexe des suspects selon les années

Il y a significativement ($p < 0.02$) moins de femmes suspectes en 2001 que les trois autres années (tableau 12).

Tableau 12 : Variation du sexe des suspects selon les années

année	femmes		hommes		total suspects	
	nombre	%	nombre	%	nombre	% par année
1998	52	40,3	77	59,7	129	33,5
1999	64	48,9	67	51,1	131	34,0
2000	33	41,8	46	58,2	79	20,5
2001	9	19,6	37	80,4	46	11,9
total	158	41,0	227	59,0	385	100

Lorsque que l'on prend que la population de cas positifs, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de répartition du sexe selon les années.

1.3.2. Variations du statut des suspects selon les classes d'âge

Il y a significativement plus de suspects vivants parmi les moins de 15 ans que parmi les 31 – 45 ans ($p < 10^{-3}$) et que parmi les plus de 45 ans ($p < 10^{-3}$). Il y a aussi significativement plus de vivants chez les 15 – 30 ans que parmi les 31 – 45 ans ($p < 0.02$) et que parmi les plus de 45 ans ($p < 5.10^{-3}$). Le tableau 13 présente les variations du statut des suspects selon les classes d'âges.

Tableau 13 : Variations du statut des suspects selon les classes d'âge

	statut des suspects				total	
	vivants		décédés			
classes d'âge	nombre	%	nombre	%	nombre	%
0 -15 ans	228	96,6	8	3,4	236	61,5
16 - 30 ans	93	94,9	5	5,1	98	25,5
31 - 45 ans	33	82,5	7	17,5	40	10,4
> 45 ans	6	6/10	4	4/10	10	2,6
total	360	93,8	24	6,3	384	100

Lorsque l'on ne prend que la population de cas, les différences ne sont plus significatives.

Résumé : principaux résultats de la surveillance humaine

Au cours des 4 années de surveillance il a y a eu 385 cas suspects à Antananarivo dont 94 cas confirmés ou probables, soit une incidence annuelle moyenne de 2,64 cas pour 100 000 habitants. L'incidence des cas diminue après 1999 pour atteindre une incidence de 0,56 cas pour 100 000 habitants en 2001. Les 6 arrondissements de la ville sont touchés, mais seuls 32 quartiers sur 110 ont des cas confirmés ou probables. L'incidence annuelle au sein des quartiers atteints varie de 2,9 (67 HA, en 2000) à 93,3 cas pour 100 000 habitants (Ankadifotsy, en 1999).

La population des cas est constituée de personnes jeunes (moyenne 17,2 ans), des deux sexes, atteints de peste bubonique (94,6 % des cas) ou de peste pulmonaire (5,4 %). 84 % des cas sont vivants, 16 % sont décédés. 23 % des cas ont vu des rats morts alors que seulement 8 % des suspects négatifs en ont vu. Enfin, 16 % des cas déclarent avoir « voyagé » dans les 15 jours précédant les svmptômes.

2. Résultats de la surveillance murine et entomologique

Nous avons choisi de présenter dans un premier temps les populations capturées avec pour chacun des paramètres purement descriptifs (nombre, sexe, âge), nous présentons leurs facteurs de variation. Dans un deuxième temps, nous présenterons les résultats des analyses biologiques effectuées et leurs facteurs de variation. Enfin, nous présenterons les résultats concernant les puces récoltées et leurs facteurs de variation.

2.1. Résultats des captures effectuées

2.1.1. Densité des animaux capturés

Sur les 4 années de surveillance, 5285 individus ont été capturés. Cela représente en moyenne 0,17 animal piégé par nasse et par nuit de capture. Sur les 5285 animaux capturés, il y avait 5149 *Rattus norvegicus*, 131 *R. rattus* et 5 *Suncus murinus* (musaraigne). En raison de leur très faible effectif, nous avons exclu les musaraignes des analyses, sauf indication contraire. Les données les concernant sont présentées en 2.1.4.

2.1.1.1. Variations temporelles de la densité des captures

2.1.1.1.1. Variations annuelles de la densité des captures

➤ Population entière

Entre les années 1998 et 2000, il y a une augmentation du nombre d'animaux capturés, suivie en 2001 d'une chute brutale (tableau 14).

Tableau 14 : Variations annuelles du nombre d'animaux capturés

année	animaux capturés		
	nombre	%	IC 95%
1998	1288	24,40%	23,2 - 25,6%
1999	1514	28,60%	27,4 - 29,9%
2000	1595	30,20%	28,9 - 31,4%
2001	888	16,80%	15,8 - 17,8%
total	5285	100,00%	/

➤ *Captures de Rattus norvegicus*

97,4 % (97,0 – 97,8 %) des micromammifères capturés sont des *R. norvegicus*. En moyenne, 0,166 *R. norvegicus* a été capturé par nasse par nuit de capture.

La densité de capture varie selon les années (tableau 15). Il y a une augmentation du nombre de *R. norvegicus* capturés entre 1998 et 2000 puis une forte diminution en 2001. En 2001, c'est la seule espèce qui a été capturée.

Tableau 15 : Variations annuelles du nombre de *Rattus norvegicus* capturés

année	<i>R. norvegicus</i>				
	nombre	% des captures de <i>R. norvegicus</i>	IC 95% (de <i>R. norvegicus</i>)	% des captures totales	IC 95% (captures totales)
1998	1216	23,6	22,5 - 24,8	94,4	93,0 - 95,6%
1999	1457	28,3	27,1 - 29,6	96,2	95,1 - 97,1%
2000	1588	30,8	29,6 - 32,1	99,6	99,1 - 99,8%
2001	888	17,2	16,2 - 18,3	100	99,5 - 100%
total	5149	100	/	97,4	97,0 - 97,8%

➤ *Captures de Rattus rattus*

Rattus rattus n'a été capturé que pendant les trois premières années de la surveillance (1998 – 2000). La densité de capture de *R. rattus* diminue au cours des années de surveillance (tableau 16).

Tableau 16 : Variations annuelles du nombre de *Rattus rattus* capturés

année	<i>Rattus rattus</i>			
	nombre	% de captures de <i>R. rattus</i>	% des captures totales	IC 95% (captures totales)
1998	67	51,1	5,2	4,1 - 6,6%
1999	57	43,5	3,8	2,9 - 4,9%
2000	7	5,3	0,4	0,2 - 0,9%
2001	0	0,0	0,0	/
total	131	100,0	2,4	2,1 - 2,9%

➤ Variations annuelles de la répartition des espèces

En ne prenant en compte que les deux espèces de rats, la différence de densité des deux espèces en fonction des années est significative ($p < 10^{-8}$), elle diffère de façon significative pour toutes les années sauf entre 1998 et 1999 (tableau 17).

Tableau 17 : Variations annuelles du nombre d'individus capturés par espèce

année	1998		1999		2000		2001	
espèce	nombre	% (IC 95%)	nombre	% (IC 95%)	nombre	% (IC 95%)	nombre	% (IC 95%)
<i>R. norvegicus</i>	1216	94,4% (93 - 95,6)	1457	96,2% (95,1 - 97,1)	1588	99,6% (99,1 - 99,8)	888	100% (99,5 - 100)
<i>R. rattus</i>	67	5,2% (4,1 - 6,6)	57	3,8% (2,9 - 4,9)	7	0,4% (0,2 - 0,9)	0	0%
<i>S. murinus</i>	5	0,4% (0,1 - 1)	0	0%	0	0%	0	0%
total	1288	100%	1514	100%	1595	100%	888	100%

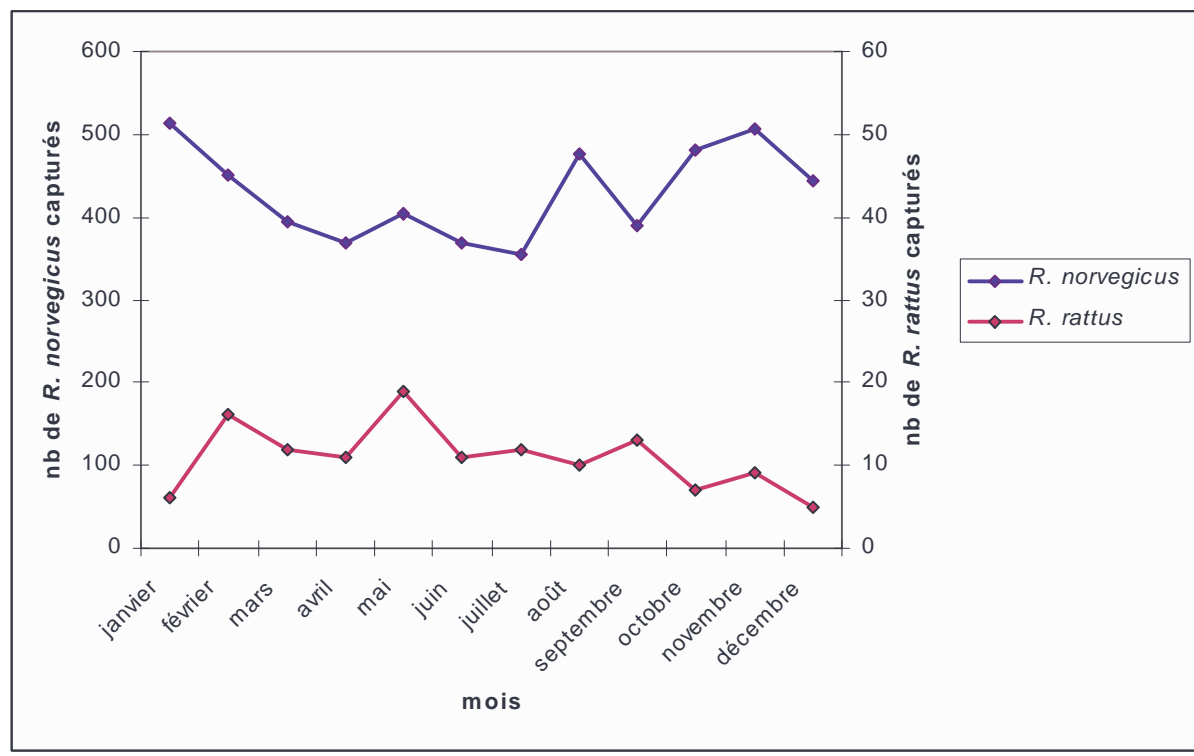
2.1.1.1.2. Variations mensuelles de la densité des captures

➤ Population entière

Toutes captures confondues, et pour les 4 années de surveillance, le nombre d'animaux capturés est plus important en janvier et novembre, et plus faible en juillet. La variation des proportions des deux espèces de rats en fonction des mois est également significative ($p < 5.10^{-2}$), avec des proportions de *R. rattus* plus

importantes en février, mai, juillet et septembre. Le mois de mai comporte le plus de *R. rattus* (4,5 %), et cette proportion diffère significativement des proportions des deux espèces pour les mois de janvier et de décembre. En testant les autres mois deux à deux, il n'y a pas d'autres différences significatives. La figure 21 présente les variations mensuelles et annuelles des captures des deux espèces de rats. Le nombre de *R. norvegicus* capturés est plus important pendant les mois de janvier, août, octobre et novembre, et plus faible en juillet. Le nombre de *R. rattus* capturés est plus important en mai et en février, il est le plus faible en décembre.

Figure 21 : Evolution mensuelle et annuelle des captures des deux espèces de rats



➤ Evolutions mensuelles et annuelles des captures des deux espèces de rats

Les figures 22 et 23 présentent les variations mensuelles et annuelles de captures pour chacune des deux espèces de rats et la figure 24 présente les variations du nombre de rats (*R. norvegicus* et *R. rattus*) capturés au cours des 48 mois de surveillance.

Figure 22 : Variations mensuelles et annuelles des capture de *Rattus norvegicus*

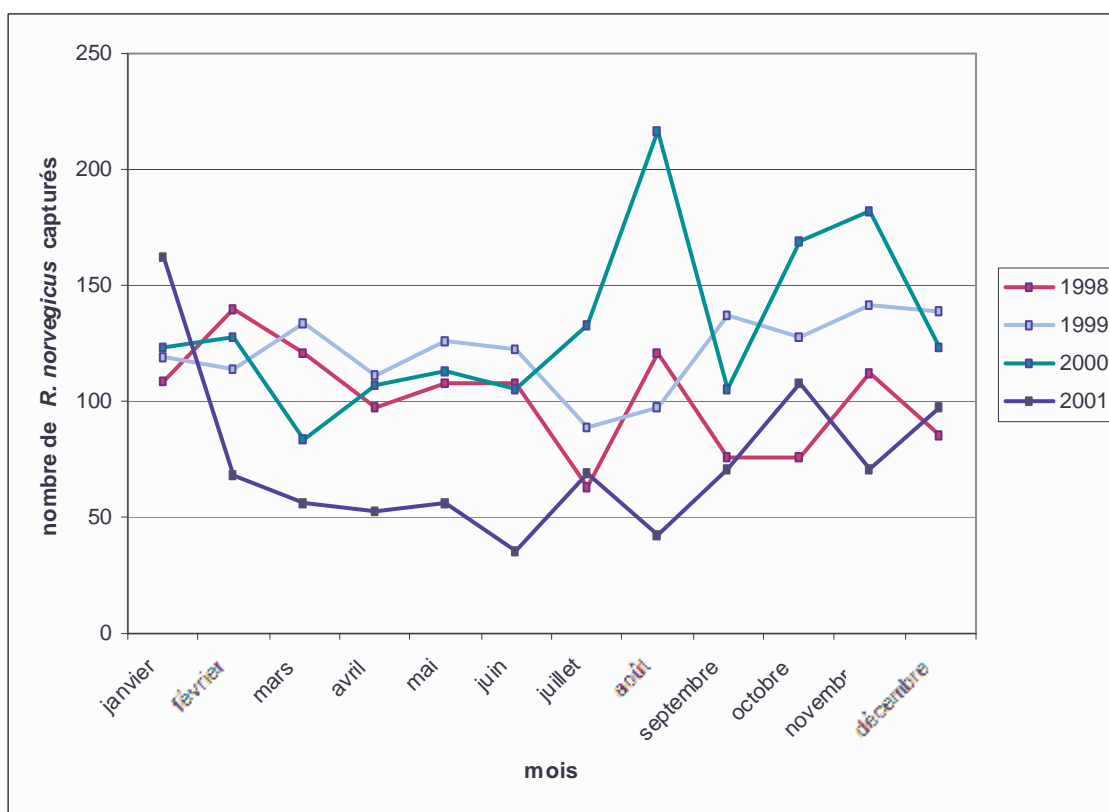


Figure 23 : Variations mensuelles et annuelles des captures de *Rattus rattus*

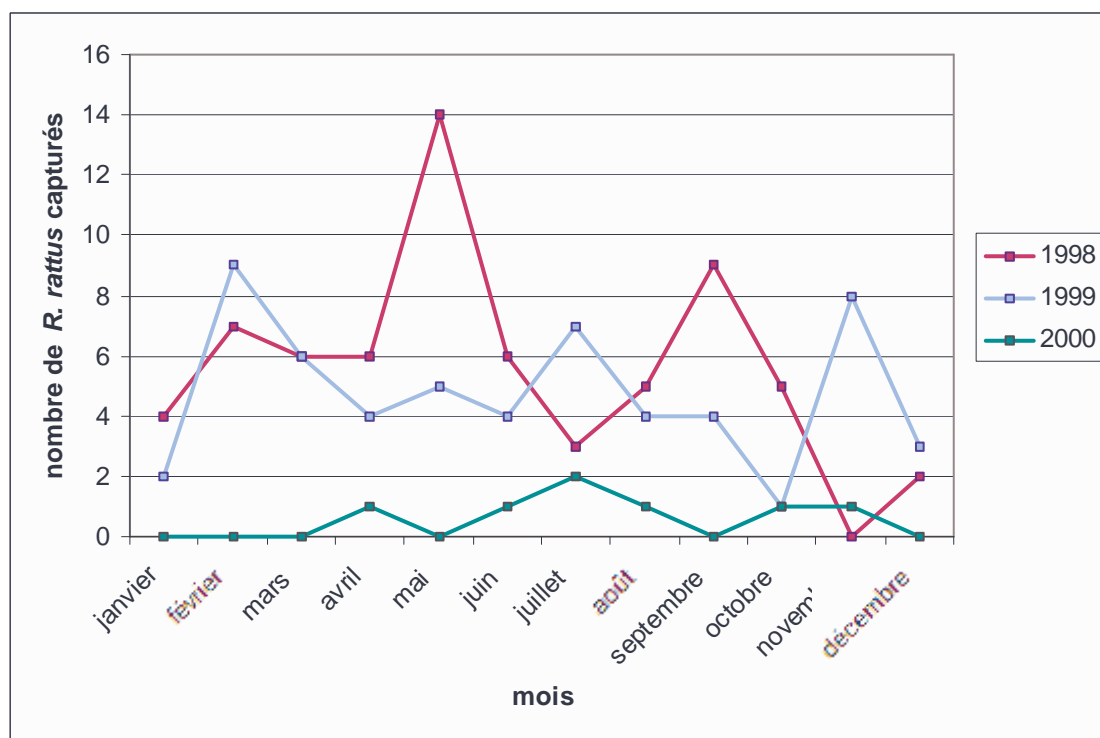
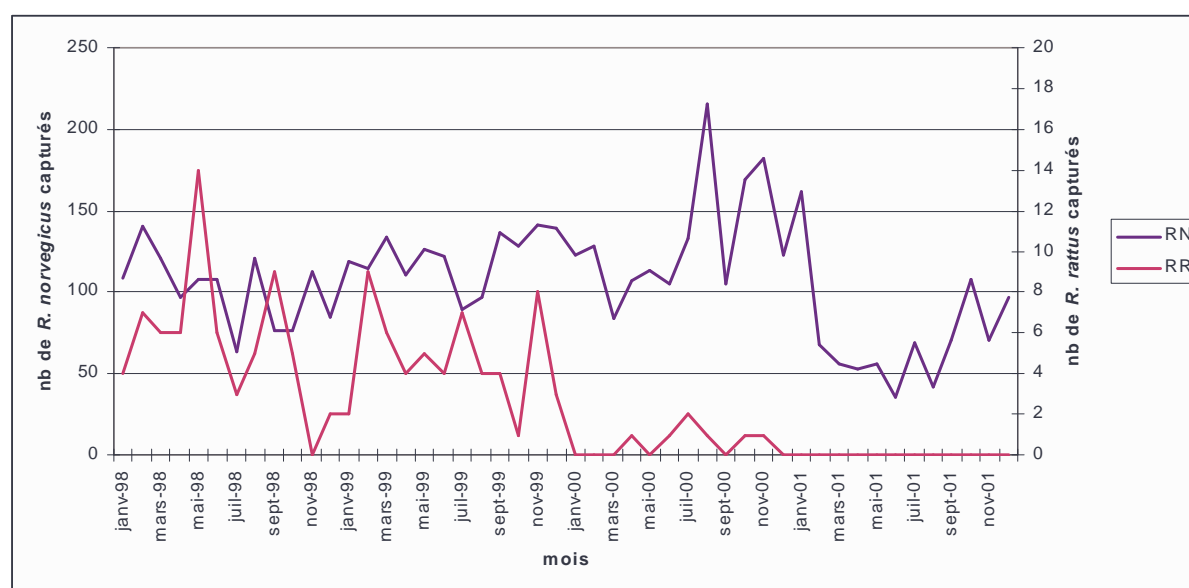


Figure 24 : Variations mensuelles et annuelles du nombre de rats capturés



2.1.1.1.3. Variations saisonnières de la densité des captures

Il y a une variation significative ($p < 5.10^{-2}$) de répartition des deux espèces en fonction de la saison pesteuse. Il y a plus de *R. rattus* en saison non pesteuse alors qu'il y a plus de *R. norvegicus* en saison pesteuse (tableau 18).

Tableau 18 : Répartition des deux espèces de rats en fonction de la saison pesteuse

	Saison pesteuse		Saison non pesteuse		total	%
	nombre	%	nombre	%		
<i>R. norvegicus</i>	3546	68,9	1603	31,1	5149	100
<i>R. rattus</i>	79	60,3	52	39,7	131	100
total	3625	68,7	1655	31,3	5280	/

Les 8 mois composant la saison pesteuse (de septembre à avril) représentent 68,9 % (67,6 – 70,1 %) des captures de *R. norvegicus* alors que les 4 mois composant la saison non pesteuse représentent 31,1 % (29,9 -,32,4 %) des captures. En pondérant par le nombre de mois par saison, il y a plus de *R. norvegicus* capturés pendant la saison pesteuse que pendant la saison non pesteuse (respectivement 443,3 contre 400,8 *R. norvegicus* capturés par mois). Pour *R. rattus*, la saison pesteuse représente 60,3 % (51,4 – 68,7 %) des captures alors que la saison non pesteuse représente 39,7 % (31,3 – 48,6 %) des captures. En rapportant au nombre de mois par saison, il y a plus de *R. rattus* capturés pendant les mois de saison non pesteuse (13 animaux/mois) que pendant les mois

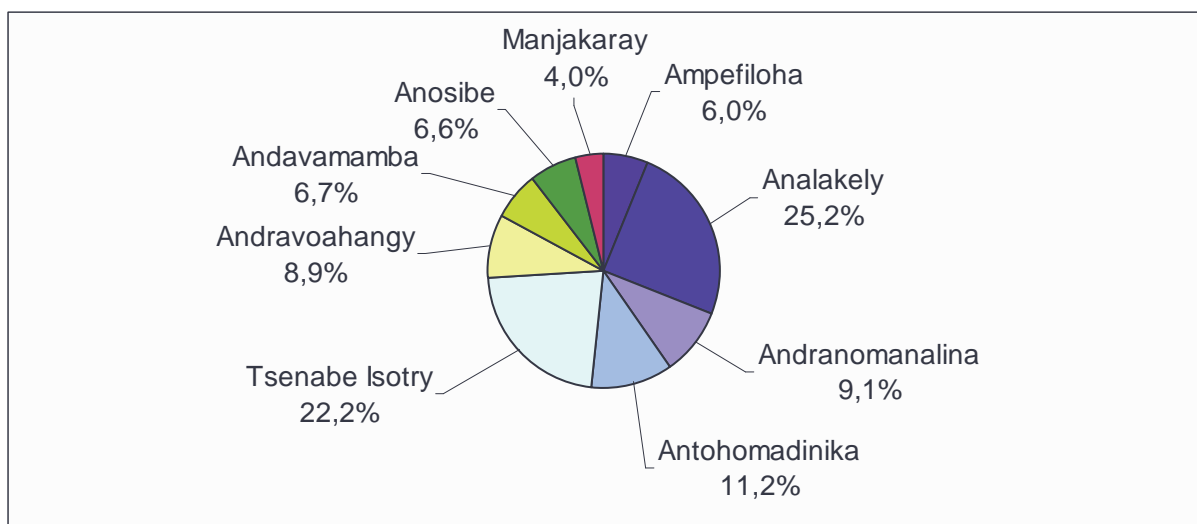
de saison pesteuse (9,8 animaux par mois), contrairement à ce qui est observé pour *R. norvegicus*.

2.1.1.2. Variations spatiales de densité des captures

➤ *Rattus norvegicus*

Deux quartiers se distinguent par un nombre de captures très élevé : Analakely et le Tsenabe Isotry (deux à six fois plus de captures que dans les autres quartiers) (figure 25).

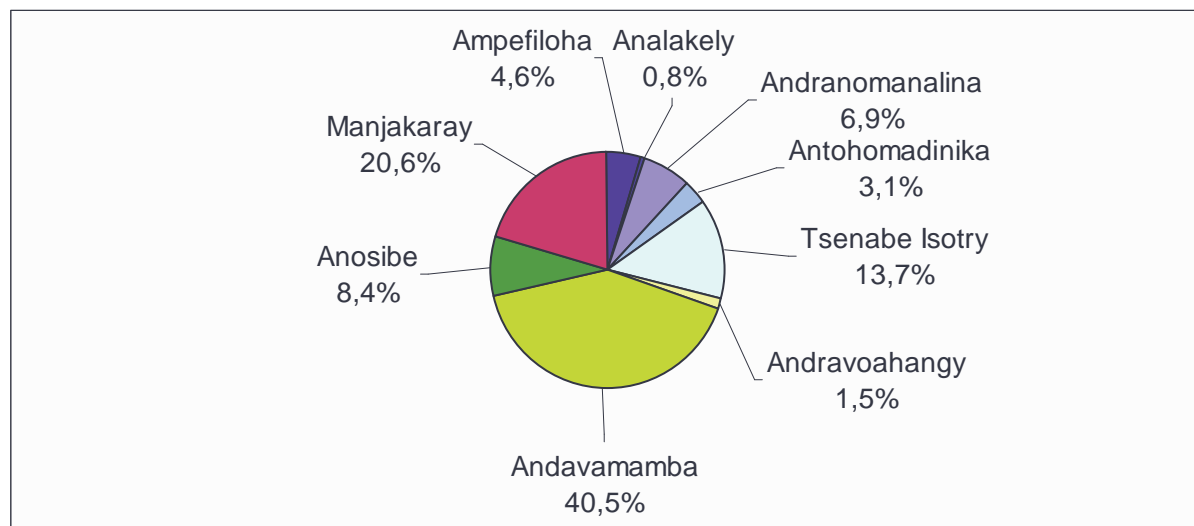
Figure 25 : Pourcentage des captures en fonction des quartiers de *Rattus norvegicus*











➤ *Rattus rattus*

Andavamamba, puis Manjakaray et Tsenabe Isotry sont les quartiers où le plus de *R. rattus* ont été capturés (figure 26)

Figure 26 : Pourcentage des captures en fonction des quartiers de *Rattus rattus*



Légende de la figure 25 et 26 :

Premier arrondissement	   
Troisième arrondissement	
Quatrième arrondissement	 
Cinquième arrondissement	

➤ Variations spatiales de répartition des espèces

Nous avons pondéré le nombre de captures de chaque arrondissement en fonction du nombre de quartiers de piégeages par arrondissement en calculant la moyenne du nombre d'animaux capturés pour un quartier par arrondissement, pour 24 nasses posées par mois, sur les 4 années de surveillance. La variation de répartition des espèces selon les arrondissements est significative ($p < 10^{-8}$). Les arrondissements I et IV, I et V, III et IV, III et V diffèrent tous significativement entre eux ($p < 10^{-7}$). Seuls les arrondissements I et III et IV et V ne présentent pas de différence significative de répartition d'espèce. Les arrondissements I et III présentent le plus de *R. norvegicus* (respectivement 99,0 et 99,6 %) alors que les arrondissements IV et V présentent les proportions les plus importantes de *R. rattus* (respectivement 8,5 et 11,5 %).

La variation de répartition des espèces est aussi significative selon les quartiers de capture ($p < 10^{-8}$). Le tableau 19 présente le pourcentage des deux

espèces de rats retrouvés dans les quartiers pour les quatre années de surveillance. Le tableau 20 présente le résultat des tests de comparaison des quartiers deux à deux.

Tableau 19 : Répartition des deux espèces de rats dans les quartiers

arrond.	quartiers	<i>Rattus norvegicus</i>			<i>Rattus rattus</i>		
		nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
I	Ampefiloa	310	98,1%	95,7 - 99,2%	6	1,9%	0,8 - 4,3%
	Analakely	1299	99,9%	99,5 - 100,0%	1	0,1%	0,0 - 0,5%
	Andranomanalina	469	98,1%	96,3 - 99,1%	9	1,9%	0,9 - 3,7%
	Antohomadinika	575	99,3%	98,1 - 99,8%	4	0,7%	0,2 - 1,9%
	Tsenabe Isotry	1144	98,5%	97,5 - 99,1%	18	1,5%	0,9 - 2,5%
III	Andravoahangy	460	99,6%	98,3 - 99,9%	2	0,4%	0,1 - 1,7%
IV	Andavamamba	347	86,8%	82,9 - 89,8%	53	13,3%	10,2 - 17,1%
	Anosibe	339	96,9%	94,3 - 98,3%	11	3,1%	1,7 - 5,7%
V	Manjakaray	206	88,4%	83,6 - 92,2%	27	11,6%	7,8 - 16,4%

Tableau 20 : Comparaison des espèces de rats capturés par quartier.

arrond.	quartiers	I					III	IV		V
		Ampef.	Anala.	Andrano.	Antoho.	Tsenabe	Andrav.	Andav.	Anosibe	Manja.
I	Ampefiloa	x								
	Analakely	s	x							
	Andranomanalina	ns	s	x						
	Antohomadinika	ns	s	ns	x					
	Tsenabe Isotry	ns	s	ns	ns	x				
III	Andravoahangy	ns	ns	s	ns	ns	x			
IV	Andavamamba	s	s	s	s	s	s	x		
	Anosibe	ns	s	ns	s	ns	s	s	x	
V	Manjakaray	s	s	s	s	s	s	ns	s	x

Légende des tableaux 19 et 20

s : différence significative ($p < 5 \cdot 10^{-2}$)

ns : différence non significative ($p > 5 \cdot 10^{-2}$)

■ : quartier où il y a un marché

En comparant les 4 quartiers ayant un marché (Analakely, Andravoahangy, Anosibe et Tsenabe Isotry) aux 5 autres quartiers, la différence est significative ($p < 10^{-7}$) (Tableau 21).

Tableau 21 : Répartition des deux espèces de rats dans les quartiers en fonction de la présence d'un marché ou non

	<i>R. norvegicus</i>			<i>R. rattus</i>			Total		
	nombre	% des rats	IC 95%	nombre	% des rats	IC 95%	nombre	% des rats	IC 95%
		% de <i>R. norvegicus</i>			% de <i>R. rattus</i>			% par espèce	
quartiers avec marché	3242	99,0 63,0	98,6 - 99,3 61,6 - 64,3	32	1,0 24,4	0,7 - 1,4 17,3 - 32,7	2006	100 38	/ 36,7 - 39,3
quartiers sans marché	1907	95,1 37,0	94,0 - 96,0 35,7 - 38,4	99	4,9 75,6	4,0 - 6,0 67,3 - 82,7	3274	100 62	/ 60,7 - 63,3
Total	5149	97,5 100	97,1 - 97,9 /	131	2,5 100	2,1 - 2,9 /	5280	100 100	/ /

2.1.2. Sexe des animaux capturés

Sur les 5285 animaux capturés, 5278 ont été renseignés sur le sexe, et 8 *R. norvegicus* n'ont pas été renseignés (0,2%). Sans prendre en compte ces 8 données manquantes, 50,8 % sont des femelles et 49,2 % sont des mâles (tableau 22).

Tableau 22 : Répartition par sexe des deux espèces de rats

sexe	<i>Rattus norvegicus</i>			<i>Rattus rattus</i>			total rats		
	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
femelle	2620	51,0	49,6 - 52,3	59	45	36,3 - 54,0	2679	50,8	49,4 - 52,1
mâle	2521	49,0	47,7 - 50,4	72	55	46,0 - 63,7	2593	49,2	47,7 - 50,4
total	5141	100,0	/	131	100	/	5272	100	/

2.1.2.1. Variations du sexe selon les quartiers

Que ce soit en population générale ou pour les *R. norvegicus* de sexe déterminé, nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de répartition du sexe en fonction de l'espèce de rat, ni en fonction des arrondissements ni en fonction du mois ou de la saison pesteuse. Par contre il y a des différences significatives de répartition du sexe en fonction du quartier ($p < 10^{-4}$) et de l'année ($p < 10^{-2}$).

Pour la population de *R. rattus*, aucune des analyses statistiques n'a révélé de variations significatives de répartition par sexe avec les facteurs temporels (année, mois, saison pesteuse), ni avec les facteurs spatiaux (arrondissement, quartier).

Le tableau 23 présente la répartition par sexe des deux espèces de rats selon les quartiers de capture. Les quartiers du Tsenabe Isotry et d'Andravoahangy sont les seuls quartiers où les mâles *R. norvegicus* sont majoritaires (respectivement 55,4 % et 52,7 %). Manjakaray est le quartier où il y a le plus de femelles *R. norvegicus* (57,3%). La répartition des *R. norvegicus* selon le sexe dans le quartier du Tsenabe Isotry est significativement différente de celle d'Analakely ($p < 10^{-4}$), d'Andranomanalina ($p < 10^{-2}$), d'Antohomadinika ($p < 10^{-3}$), d'Andavamamba ($p < 0,02$), d'Anosibe ($p < 10^{-2}$) et de Manjakaray ($p < 10^{-3}$). Andravoahangy présente une répartition des *R. norvegicus* selon le sexe qui diffère significativement de celle d'Analakely ($p < 0,03$), d'Antohomadinika ($p < 0,02$) et de Manjakaray ($p < 0,01$). Les autres quartiers ne diffèrent pas significativement entre eux.

Tableau 23 : Répartition des deux espèces de rats par sexe selon les quartiers de capture

lieu de capture		<i>Rattus norvegicus</i>						<i>Rattus rattus</i>	
		femelles			mâles			femelles	mâles
arrondissement	quartier	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	nombre
Ier arrond.	Ampefiloha	157	50,6	44,9 - 56,3	153	49,4	43,7 - 55,1	1	5
	Analakely	691	53,4	50,6 - 56,1	604	46,6	43,9 - 49,4	1	0
	Andranomanalina	250	53,5	48,9 - 58,1	217	46,5	41,9 - 51,1	4	5
	Antohomadinika	311	54,2	50,0 - 58,3	263	45,8	41,7 - 50,0	2	2
	Tsenabe	510	44,6	41,7 - 47,5	634	55,4	52,5 - 58,3	6	12
IIIème arrond.	Andravoahangy	217	47,3	42,6 - 52,0	242	52,7	48,0 - 57,4	1	1
IVème arrond.	Andavamamba	182	52,4	47,1 - 57,8	165	47,6	42,2 - 52,9	29	24
	Anosibe	184	54,3	48,8 - 59,6	155	45,7	40,4 - 51,2	2	9
VIème arrond.	Manjakaray	118	57,3	50,2 - 64,1	88	42,7	35,9 - 49,8	13	14
total		2620	51,0	49,6 - 52,3	2521	49,0	47,7 - 50,4	59 (45,0%)	72 (55%)

2.1.2.2. Variations de répartition du sexe selon l'année de capture

Ici encore, on retrouve les mêmes variations en population entière que dans la population de *R. norvegicus*. En termes de répartition des *R. norvegicus* par sexe, l'année 1998 diffère de l'année 2000 ($p < 10^{-2}$). L'année 2001 diffère significativement de l'année 1999 ($p < 0,03$) et de l'année 2000 ($p < 10^{-2}$). Les autres années ne sont pas significativement différentes entre elles en termes de répartition par sexe (tableau 24).

Tableau 24 : Répartition des *R. norvegicus* par sexe selon les années

	<i>Rattus norvegicus</i>					
	femelles			mâles		
année	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
1998	586	48,3	45,4 - 51,1	628	51,7	48,9 - 54,6
1999	756	52,0	49,4 - 54,6	699	48,0	45,4 - 50,6
2000	858	54,2	51,7 - 56,6	726	45,8	43,4 - 48,3
2001	420	47,3	44,0 - 50,6	468	52,7	49,4 - 56,0

2.1.3. Poids et âge des animaux capturés

➤ *Poids des animaux capturés*

Le poids moyen des *R. norvegicus* est plus élevé que celui des *R. rattus*, conformément à ce qui est décrit dans la littérature (tableau 25).

Tableau 25 : Poids des animaux capturés

	Population entière	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Rattus rattus</i>
nombre d'individus	2585	5149	131
poids moyen	156,9 g. (0 - 351,4)	157,7 g. (0 - 353,8)	127,6 g. (25,8 - 229,5)
poids minimal	8 g.	10 g.	8 g.
poids maximal	438 g.	438 g.	342 g.
centile 25	67 g.	66 g.	98 g.
médiane	150 g.	151 g.	131 g.
centile 75	235 g.	237 g.	155 g.
mode	30 g.	30 g.	30 g.

➤ *Répartition des rats en classes d'âge*

La classification en tranches de poids n'a été appliquée que sur les deux espèces de rats et sur les animaux de sexe déterminé, c'est-à-dire 5272 animaux sur 5285 (99,8 %). La répartition selon les tranches de poids permet de classer les animaux dans des classes d'âge (tableau 26).

Tableau 26 : Répartition des deux espèces de rats par classes d'âge

	espèce	<i>R. norvegicus</i>			<i>R. rattus</i>		
	classes d'âges	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
jeunes	jeunes I	1006	19,6	18,5 - 20,7%	6	4,6	1,7 - 9,7%
	jeunes II	999	19,4	18,4 - 20,5%	17	13,0	7,7 - 20%
adultes	jeunes adultes	755	14,7	13,7 - 15,7%	40	30,5	22,8 - 39,2%
	adultes moyens	821	16,0	15 - 17%	52	39,7	31,3 - 48,6%
	adultes âgés	771	15,0	14 - 16%	16	12,2	7,1 - 19,1%
	très gros adultes	789	15,3	14,4 - 16,4%	0	0,0	
total		5141	100,0		131	100,0	

Les jeunes représentent 39 % (37,7 – 40,4 %) des captures pour *R. norvegicus*, alors qu'ils ne représentent que 17,6% (11,5 – 25,2 %) des captures pour *R. rattus*.

2.1.3.1. Variations de répartition des classes d'âge selon l'espèce et selon le sexe

La répartition en classes d'âge est significativement différente selon l'espèce ($p < 10^{-8}$). Au niveau de la population entière la répartition en 6 classes d'âge est significativement différente selon le sexe ($p < 5.10^{-3}$), selon l'année ($p < 10^{-8}$), selon la saison pesteuse ($p < 10^{-5}$), selon le mois ($p < 10^{-8}$), selon l'arrondissement ($p < 10^{-8}$), et selon le quartier de piégeage ($p < 10^{-8}$).

Etant donné la multiplicité des interactions des facteurs entre eux, nous avons choisi de simplifier la répartition en classe d'âge en ne retenant que deux catégories, jeunes et adultes, pour la majorité des analyses. De plus, la répartition en classes d'âge étant différente selon l'espèce de rat, nous présenterons les analyses séparément pour les deux espèces de rats. Pour *R. norvegicus*, la répartition en deux classes d'âges (jeune/adulte) est significativement différente selon le sexe ($p < 0,02$), selon l'année ($p < 10^{-8}$), selon le mois ($p < 10^{-8}$), selon la saison ($p < 10^{-4}$), selon l'arrondissement ($p < 10^{-8}$), et selon le quartier de piégeage ($p < 10^{-8}$). Pour *R. rattus*, nous n'avons observé des différences significatives de la répartition en adulte/jeune qu'en fonction de la saison ($p < 0,03$).

Les figures 27 et 28 présentent le profil de répartition des rats en fonction des classes d'âge et du sexe, pour chacune des deux espèces. La comparaison des deux figures permet de voir que la structure par âge a un profil très différent selon l'espèce de rat.

Pour *R. norvegicus*, la répartition des classes d'âges est significativement différente selon le sexe ($p < 5.10^{-3}$), par contre pour *R. rattus*, il n'y a pas différence significative selon le sexe. Pour *R. norvegicus*, en numérotant les classes d'âge de 1 à 6 des plus jeunes aux plus âgés, les variations sont significatives entre 1-3

($p < 0,02$), 1-4 ($p < 0,03$), 2-3 ($p < 0,02$), 3-6 ($p < 0,003$) 4-6 ($p < 0,006$) et 5-6 ($p < 0,03$). La répartition en adulte/jeune varie significativement selon le sexe ($p < 0,02$), il y a plus de femelles chez les jeunes et plus de mâles chez les adultes (tableau 27).

Figure 27 : Répartition des *Rattus norvegicus* en fonction des classes d'âges et du sexe

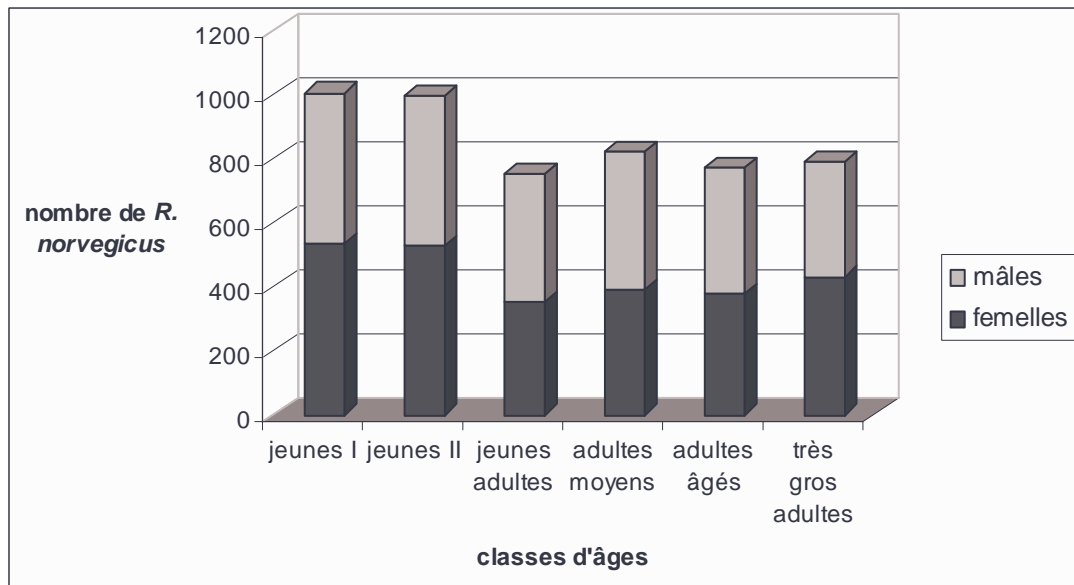


Figure 28 : Répartition des *Rattus rattus* en fonction des classes d'âges et du sexe

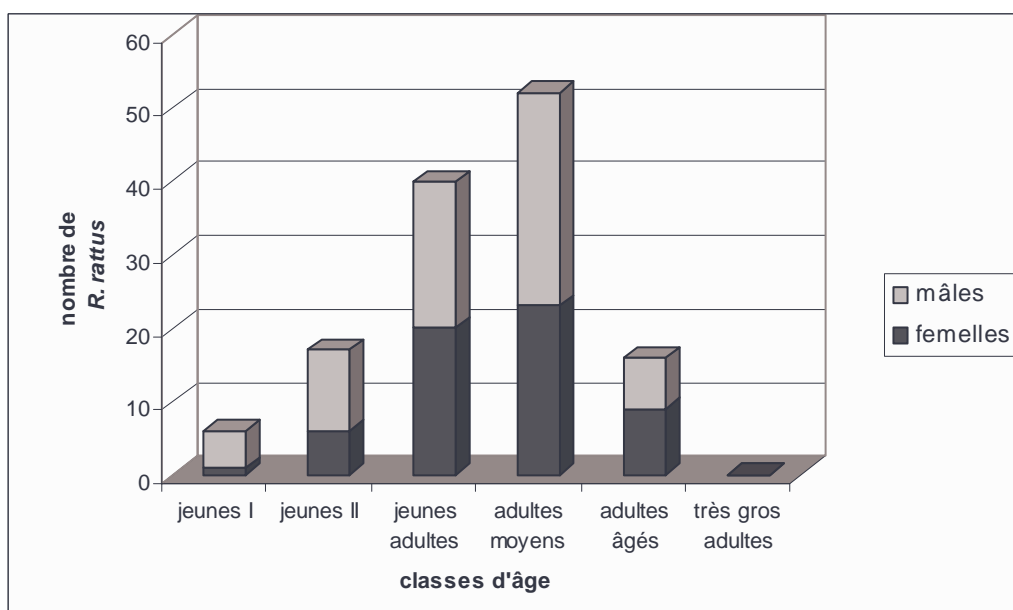


Tableau 27 : Variations de répartition en classe d'âge de *Rattus norvegicus* selon le sexe

	classe d'âge de <i>R. norvegicus</i>						total		
	jeunes			adultes					
sexe	nombre	% parmi jeunes	IC 95%	nombre	% parmi adultes	IC 95%	nombre	% total	IC 95%
femelle	1064	53,1	50,9 - 55,3	1556	49,6	47,9 - 51,4	2620	51,0	49,6 - 52,3
mâle	941	46,9	44,7 - 49,1	1580	50,4	48,6 - 52,1	2521	49,0	47,7 - 50,4
total	2005	100	/	3136	100	/	5141	100,0	/

2.1.3.2. Variations temporelles de répartition en classes d'âge

Pour *R. norvegicus*, la répartition en 2 classes d'âge jeune/adulte varie selon l'année ($p < 10^{-8}$), le mois ($p < 10^{-8}$), et la saison pestieuse ($p < 10^{-4}$).

Bien que chaque année les adultes soient majoritaires, la répartition entre les deux classes est significativement différente en 2001 par rapport aux trois autres années, 2001 ayant le plus grand pourcentage d'adultes (68,9 %). De même pour l'année 2000, la différence est significative par rapport aux trois autres années, 2000 ayant le plus petit pourcentage d'adultes (55,1 %) (tableau 28).

Tableau 28 : Répartition des *Rattus norvegicus* en classes d'âge selon les années

année	<i>Rattus norvegicus</i>					
	jeunes			adultes		
	nombre	%	IC 95	nombre	%	IC 95
1998	460	37,9	35,2 - 40,7%	754	62,1	59,3 - 64,8%
1999	557	38,3	35,8 - 40,8%	898	61,7	59,2 - 64,2%
2000	712	44,9	42,5 - 47,4%	872	55,1	52,6 - 57,5%
2001	276	31,1	28,1 - 34,3%	612	68,9	65,7 - 71,9%

Pour *R. norvegicus*, la répartition en 6 classes d'âge est significative ($p < 10^{-8}$) en fonction des mois (figure 29). La répartition en classes jeune/adulte en novembre est significativement différente de celle des autres mois, c'est le seul mois pour lequel il y a plus de jeunes (50,3 %) que d'adultes. Les mois avec le plus d'adultes sont les mois de juin (74,6 %) et de février (70,5 %). La figure 30 illustre la variation de répartition des rats en classes d'âge au fil des 48 mois de surveillance.

Figure 29 : Répartition des *Rattus norvegicus* en 6 classes d'âges (en %) en fonction des mois

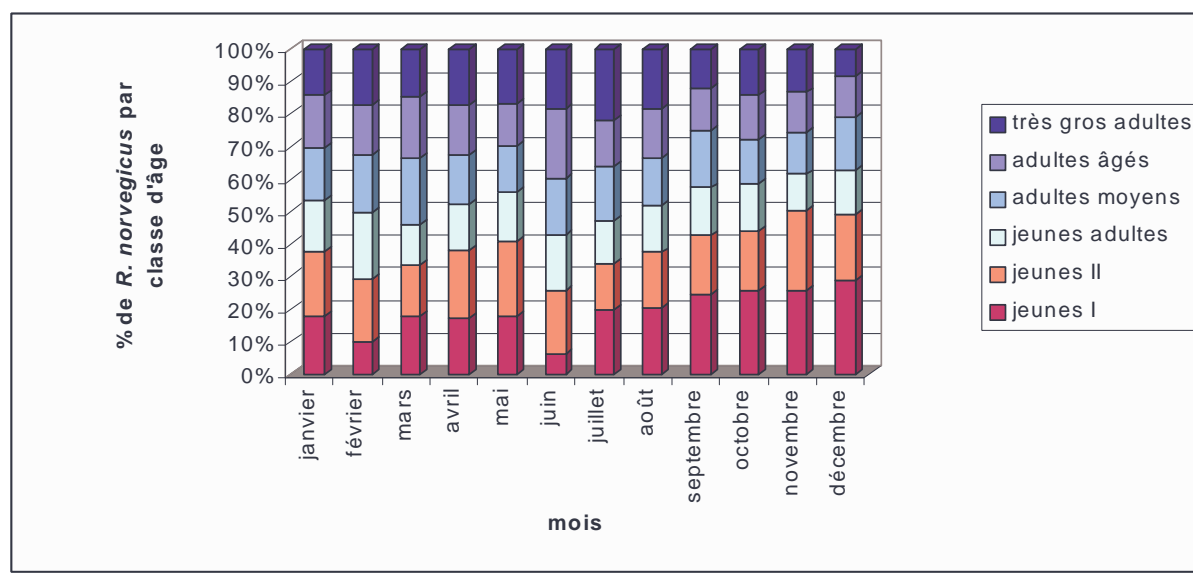
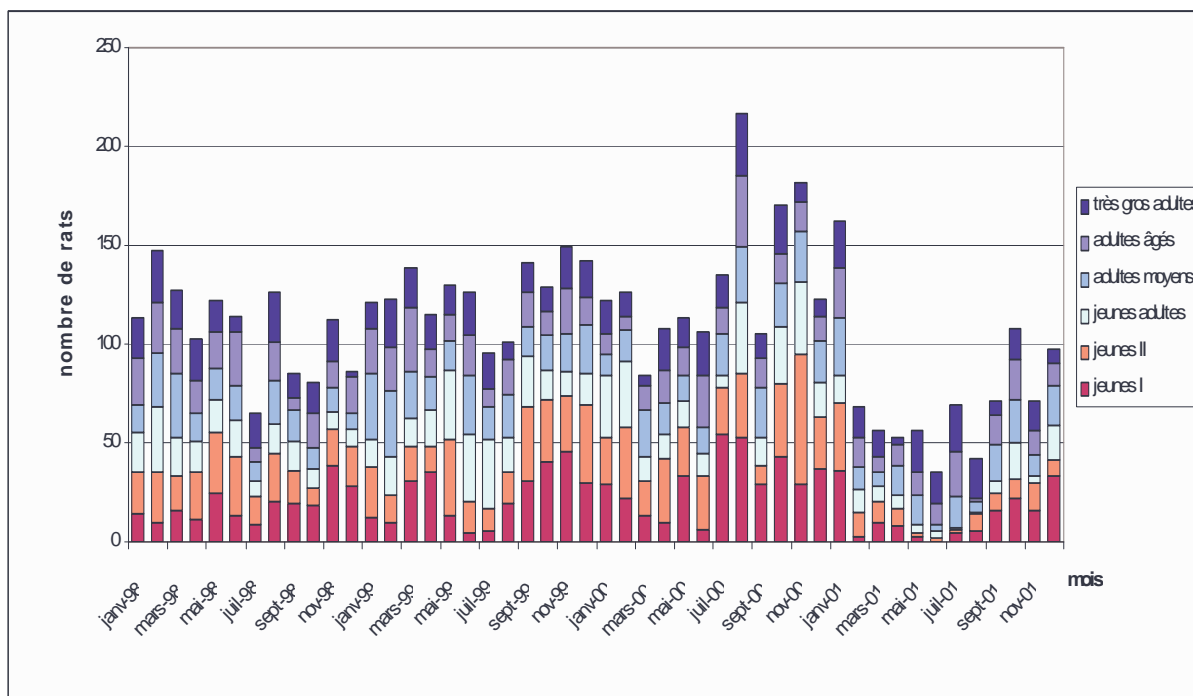


Figure 30 : Evolution mensuelle des classes d'âges des rats capturés de 1998 à 2001



Pour *R. norvegicus*, il y a proportionnellement plus de jeunes en saison pesteuse que hors saison pesteuse et plus d'adultes hors saison pesteuse qu'en saison pesteuse ($p < 10^{-4}$) (tableau 29).

Tableau 29 : Variation de répartition de *Rattus norvegicus* en 2 classes d'âge selon la saison

	Classes d'âge de <i>Rattus norvegicus</i>						total		
	jeunes			adultes					
saison	nombre	% de jeunes	IC 95%	nombre	% d'adultes	IC 95%	nombre	%	IC 95%
saison pesteuse	1449	40,9	39,3 - 42,6	2091	59,1	57,4 - 60,7	3540	68,9	67,6 - 70,1
saison non pesteuse	556	34,7	32,4 - 37,1	1045	65,3	62,9 - 67,6	1601	31,1	29,9 - 32,4
total	2005	39,0	37,7 - 40,4	3136	61,0	59,6 - 62,3	5141	/	/

Pour *R. rattus*, la variation de répartition dans les 2 classes d'âge est significative en fonction de la saison ($p < 0,03$). Contrairement à ce qu'on observe pour *R. norvegicus*, il y a significativement plus de jeunes hors saison pesteuse (tableau 30).

Tableau 30 : Variation de répartition de *Rattus rattus* en 2 classes d'âge selon la saison

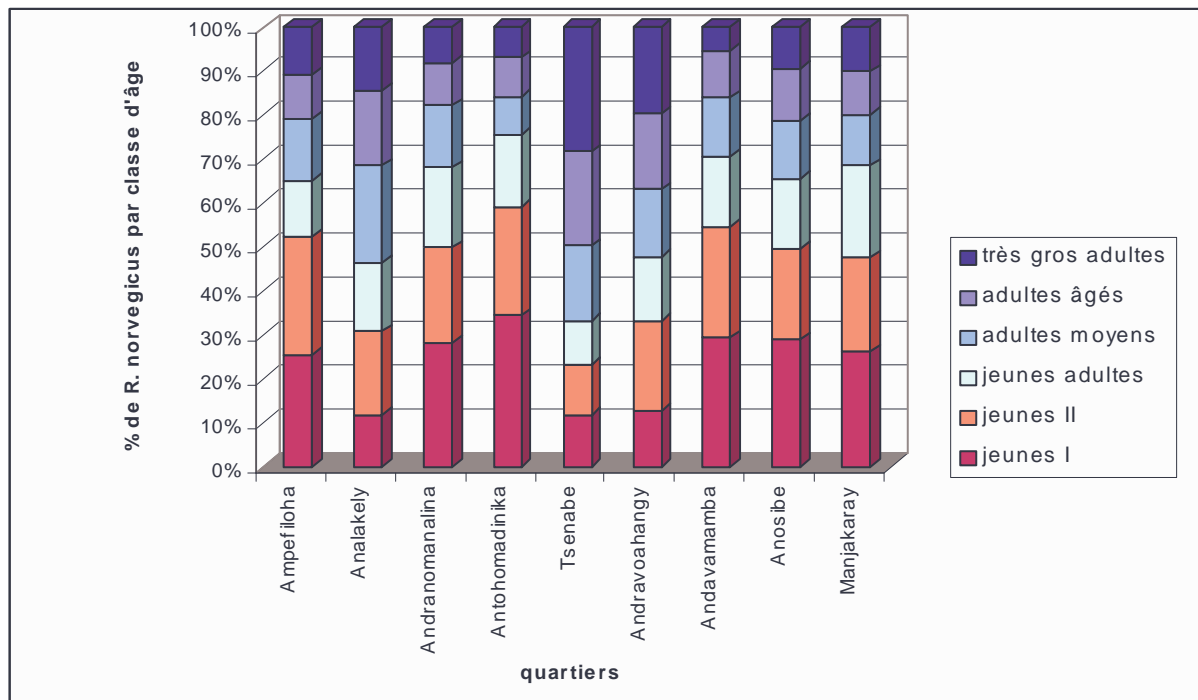
	Classes d'âge de <i>Rattus rattus</i>						total		
	jeunes			adultes					
saison	nombre	% de jeunes	IC 95%	nombre	% d'adultes	IC 95%	nombre	%	IC 95%
saison pesteuse	9	11,4	5,7 - 21,0	70	88,6	79,0 - 94,3	79	60,3	51,4 - 68,6
saison non pesteuse	14	26,9	16,0 - 41,3	38	73,1	58,7 - 84,0	52	39,7	31,4 - 48,6
total	23	17,6	11,7 - 25,4	108	82,4	74,6 - 88,3	131	/	/

2.1.3.3. Variations spatiales de répartition en classes d'âge

Pour *R. norvegicus*, la répartition en classe jeune/adulte varie de façon significative selon l'arrondissement ($p < 10^{-8}$) et le quartier ($p < 10^{-8}$). Le quatrième arrondissement est significativement différent des trois autres arrondissements, et le premier arrondissement est significativement différent du cinquième. Trois quartiers ont plus de jeunes que d'adultes, Ampefiloha, Andavamamba, et Antohomadinika. Le quartier du Tsenabe Isotry a significativement plus d'adultes (76,8 %) que tous

les autres quartiers. Il y a significativement plus ($p < 10^{-7}$) de *R. norvegicus* adultes dans le groupe de quartiers où il y a un marché (Analakely, Andravoahangy, Anosibe et Tsenabe Isotry) que dans le groupe des quartiers sans marché (69,6 % contre 46,4 % d'adultes respectivement) (figure 31).

Figure 31 : Répartition des *Rattus norvegicus* en classes d'âge en fonction des quartiers



Pour *R. rattus*, l'échantillon n'a pas permis de mettre en évidence de variations significatives de répartition en classes d'âge selon l'arrondissement ou le quartier.

2.1.4. Description des *Suncus murinus* capturés

Cinq individus *Suncus murinus* ont été capturés en 1998, dont quatre femelles et un mâle. Deux musaraignes ont été capturées au Tsenabe Isotry et les trois autres à Analakely, Andavamamba et Manjakaray. Elles ont été capturées en janvier, mars, mai (deux captures) et novembre, soit trois en saison pesteuse et deux hors saison pesteuse. Leur poids moyen est de 51,8 g (29,5 – 74 g.), la plus petite pesait 35 grammes, la plus grosse 66 grammes. Quatre d'entre elles ont été testées en bactériologie et se sont révélées négatives. Elle ont toutes été testées en sérologie par la méthode du sérobuvar et se sont toutes révélées séronégatives. Deux d'entre elles avaient des puces (*Xenopsylla cheopis*) en nombre important (11 et 29). Les examens bactériologiques effectués sur les puces étaient négatifs.

Résumé : principaux résultats de la surveillance murine et entomologique : captures effectuées

5285 animaux ont été capturés au cours des 4 années de surveillance dont 5149 Rattus norvegicus (97 - 97,8 %), 131 R. rattus (2,1 - 2,9 %) et 5 Suncus murinus. Le nombre de R. norvegicus augmente de 1998 à 2000 puis chute en 2001. Pour R. rattus, les captures diminuent au cours de la surveillance et aucun individu n'est capturé en 2001. Il y a plus de R. rattus capturés en saison non pesteuse et plus de R. norvegicus capturés en saison pesteuse.

Les quartiers d'Analakely et du Tsenabe Isotry représentent près de la moitié des captures de R. norvegicus alors que R. rattus est surtout capturé à Andavamamba et Manjakaray. Il y a significativement plus de R. norvegicus capturés dans les quartiers possédant un marché et plus de R. rattus dans les quartiers n'en possédant pas.

La répartition par sexe des R. norvegicus varie selon les années et les quartiers.

Les jeunes rats représentent 37,7 - 40,4 % des captures de R. norvegicus alors qu'ils ne représentent que 11,5 - 25,2 % des captures de R. rattus. La répartition en classe d'âge varie aussi selon de nombreux autres facteurs.

2.2. Résultats des examens biologiques effectués sur les rats

Deux types d'examens biologiques ont été effectués sur les animaux capturés : isolement bactériologique de *Y. pestis* (à partir de la mise en culture et de l'inoculation à des souris blanches) et sérologie pour détecter les anticorps anti-F1.

2.2.1. Examen bactériologique : isolement de *Yersinia pestis* chez les animaux capturés

2.2.1.1 Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis*

Sur les 5285 animaux capturés, 4454 ont été capturés avant le 11/01/2001, mais 397 animaux font partie des animaux non testés car ne faisant pas partie des dix premiers animaux capturés pour un jour et un quartier donnés (exception faite du Tsenabe). Finalement, seuls 4057 animaux auraient dû être soumis à l'examen bactériologique.

L'isolement a été effectué chez 3090 animaux sur 4057 (76,2 %). 967 animaux répondant aux critères d'inclusion (capturés avant le 11/01/2001, et faisant partie des dix premiers animaux capturés d'un des huit quartiers pour un jour donné ou ayant été capturés dans le Tsenabe Isotry) n'ont pas été soumis à ces examens pour des raisons inconnues (soit 23,8 %). Pour ces animaux, aucune des deux techniques d'isolement bactériologique n'a été mise en œuvre. Les raisons pour lesquelles près d'un quart des animaux n'ont pas été soumis à ces examens contrairement à ce qui était prévu par le protocole restent à élucider, ce chiffre étant très important.

Pour les 3090 animaux pour lesquels la bactériologie a été réalisée, 0,8 % ont une culture positive, et 1,4 % ont eu un résultat positif après inoculation à la souris. 0,7 % des animaux sont à la fois positifs pour la culture et pour l'inoculation. Au total, 47 animaux, soit 1,5 % (1,1 – 2,0 %) des animaux ont été déclarés positif pour l'examen bactériologique. Nous avons comparé les résultats de l'inoculation aux deux souris blanches avec les résultats de la culture dans le tableau 31.

Tableau 31 : Comparaison des résultats de la cultures et de l'inoculation

		culture						total		
		positive			négative					
		nombre	% du total	IC 95%	nombre	% du total	IC 95%	nombre	%	IC 95%
inoculation	positive	21	0,7	0,4 - 1,1	23	0,7	0,5 - 1,1	44	1,4	1,0 - 1,9
	négative	3	0,1	0,0 - 0,3	3043	98,5	98,0 - 98,9	3046	98,6	98,1 - 99,0
total		24	0,8	0,5 - 1,2	3066	99,2	98,8 - 99,5	3090	100	/

2.2.1.2. Variations de la prévalence de l'infection à *Yersinia pestis*

Si l'on ne tient compte que des animaux qui ont été testés en bactériologie et qui ne sont pas de sexe indéfini, soit 3086 animaux, il n'y a pas de différence significative selon le sexe. Les variations de résultats bactériologiques selon les

deux espèces de rats ne sont pas significatives (Fisher, $p = 0,46$). Les variations des résultats bactériologiques ne sont pas significatives non plus en ce qui concerne les variations dans le temps (selon l'année, le mois et la saison pestieuse) et dans l'espace (selon l'arrondissement et le quartier), que ce soit en population entière ou pour chacune des deux populations de rats.

2.2.2. Examens sérologiques : détection d'anticorps anti-F1

2.2.2.1. Séroprévalence

5283 animaux sur 5285 ont été testés en sérologie. Seuls deux animaux n'ont pas été testés car il y a eu deux ruptures de stock de matériel nécessaire pour la réalisation des tests. Les deux méthodes confondues, il y a 22,8 % (21,7 – 24,0 %) des animaux qui sont positifs et 77,2 % (76,0 – 78,3 %) des animaux qui sont négatifs. Afin de calculer la séroprévalence réelle, nous avons distingué les deux méthodes utilisées et les deux espèces de rats (tableau 32).

Tableau 32 : Séroprévalence apparente et réelle

technique	espèce	nb positifs	nb négatifs	nb testés	sensibilité	spécificité	séroprévalence apparente	séroprévalence réelle
sérobuvard	<i>R. norvegicus</i>	1175	3951	5126	100%	100%	22,92%	22,92%
	<i>R. rattus</i>	31	100	131	100%	98,4%	23,66%	22,42%
	<i>S. murinus</i>	0	5	5	?	?	0%	?
séroELISA	<i>R. norvegicus</i>	1	20	21	100%	100%	4,76%	4,76%
	<i>R. rattus</i>	0	0	0	100%	97,6%	/	/
	<i>S. murinus</i>	0	0	0	?	?	/	/
total		1207	4076	5283	/	/	22,85%	22,85%

Globalement, toutes espèces et toutes méthodes confondues, la séroprévalence réelle et apparente sont égales étant donné la spécificité et sensibilité des tests et le faible pourcentage de *R. rattus*. Seule la séroprévalence réelle pour *R. rattus* est légèrement différente de la séroprévalence apparente (22,42 % contre 23,66 % respectivement). Globalement, la séroprévalence est comprise entre 21,73 % et 24,01 % (intervalle de confiance à 95 %). Nous utiliserons les valeurs de séroprévalence apparente pour la suite des analyses.

2.2.2.2. Variations de la séroprévalence en fonction du sexe

La séroprévalence ne varie pas de façon significative selon les deux espèces de rats, nous présenterons ainsi le plus souvent les résultats en population générale, sauf si les variations sont significatives pour les deux espèces de rats.

La séroprévalence varie significativement selon le sexe ($p < 10^{-3}$), les mâles étant plus souvent porteurs d'anticorps que les femelles (25,1 % contre 20,7 % respectivement). Pour *R. norvegicus*, cette variation est significative selon le sexe ($p < 10^{-3}$) (Tableau 33) mais pas pour *R. rattus*.

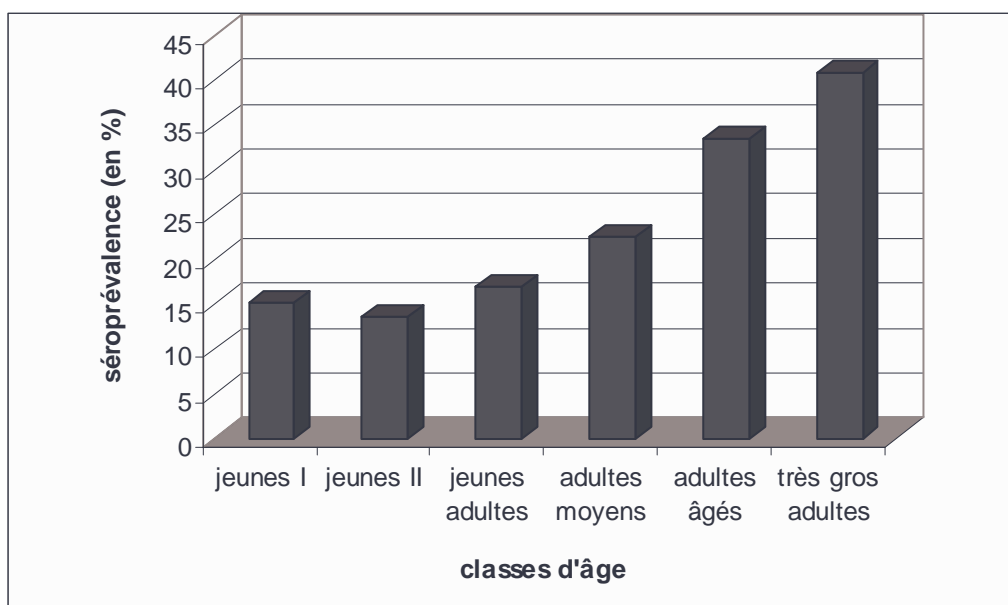
Tableau 33 : Variation de la séroprévalence de *Rattus norvegicus* en fonction du sexe

	<i>R. norvegicus</i>						
sérologie	séropositifs			séronégatifs			total
sexe	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	
femelles	544	20,8	19,2 - 22,4	2076	79,2	77,6 - 80,8	2620
mâles	631	25,0	23,4 - 26,8	1888	75,0	73,2 - 76,6	2519
total	1175	22,9	21,7 - 24,0	3964	77,1	76,0 - 78,3	5139

2.2.2.3. Variations de la séroprévalence en fonction de l'âge

La séroprévalence varie de façon significative selon la tranche d'âge ($p < 10^{-8}$). A partir des jeunes adultes jusqu'au très gros adultes, la séroprévalence augmente de façon significative entre chaque tranche d'âge. La séroprévalence n'est pas différente entre les jeunes I et II et les jeunes adultes (figure 32).

Figure 32 : Séroprévalence en fonction des tranches d'âges



Dans la population entière, la classe des adultes a une séroprévalence significativement ($p < 10^{-8}$) plus élevée que la classe des jeunes (respectivement 28,2 % et 14,3 %). La variation de la séroprévalence est significative en fonction des classes jeunes/adultes pour *R. norvegicus* ($p < 10^{-8}$) ainsi que pour *R. rattus* ($p < 10^{-3}$). Dans les deux cas, les adultes ont une séroprévalence plus élevée (tableaux 34 et 35).

Tableau 34 : Variation de la séroprévalence pour *Rattus norvegicus* en fonction de répartition en deux classes d'âge

	<i>R. norvegicus</i>								
	séropositifs			séronégatifs			total		
âge	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
jeunes	290	14,5	13,0 - 16,1	1715	85,5	83,9 - 87,0	2005	39,0	37,7 - 40,4
adultes	885	28,2	26,7 - 29,9	2249	71,8	70,1 - 73,3	3134	61,0	59,6 - 62,3
total	1175	22,9	21,7 - 24,0	3964	77,1	76,0 - 78,3	5139	100	/

Tableau 35 : Variation de la séroprévalence pour *Rattus rattus* en fonction de répartition en deux classes d'âge

	<i>R. rattus</i>								
	séropositifs			séronégatifs			total		
âge	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
jeunes	1	4,3	0,2 - 24,0	22	95,7	76,0 - 99,8	23	17,6	11,7 - 25,4
adultes	30	27,8	19,8 - 37,4	78	72,2	62,6 - 80,2	108	82,4	74,6 - 88,3
total	31	23,7	16,9 - 32,0	100	76,3	68,0 - 83,1	131	100	/

2.2.2.4. Variations temporelles de la séroprévalence

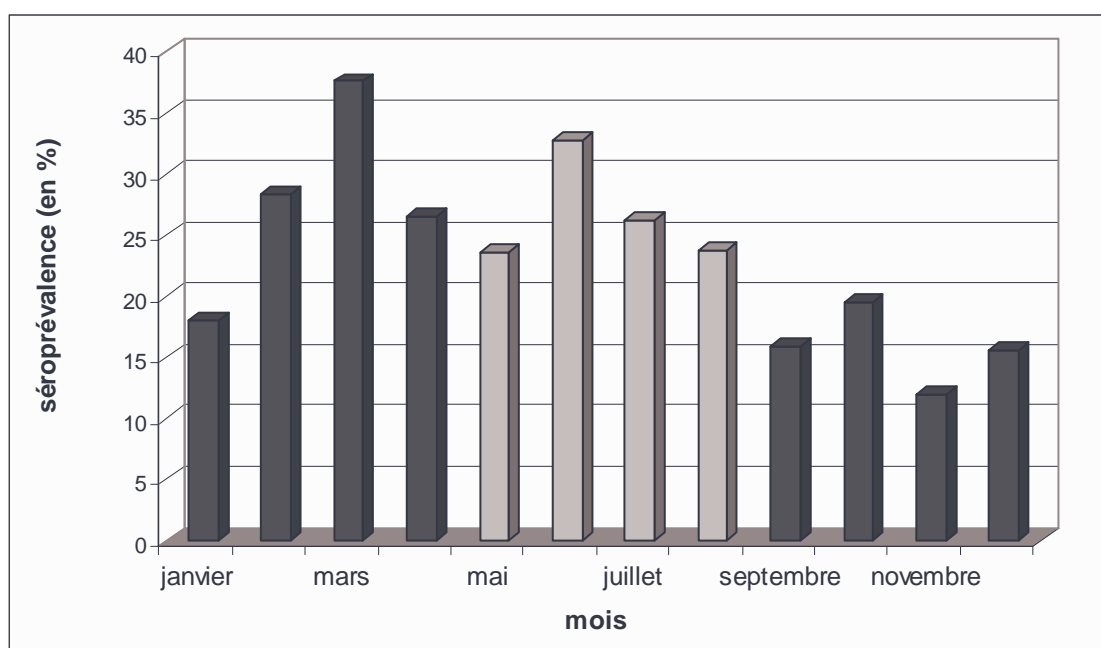
Dans la population entière, comme pour *R. norvegicus*, il y a une variation significative ($p < 10^{-8}$) de la séroprévalence selon les années. En population générale, la séroprévalence étant significativement plus faible en 2001 que les autres années ($p < 10^{-7}$), et la séroprévalence en 1999 étant aussi plus faible qu'en 2000 ($p < 10^{-2}$) (tableau 36). Pour *R. rattus*, la taille de l'échantillon ne permet pas de réaliser les tests statistiques.

Tableau 36 : Variations de la séroprévalence selon les années (population entière)

année	séroprévalence	IC 95%
1998	25,6%	23,3 - 28,1%
1999	23,1%	21,0 - 25,3%
2000	27,1%	24,9 - 29,4%
2001	10,8%	8,9 - 13,1%

La séroprévalence varie significativement selon les mois ($p < 10^{-8}$) (figure 33), et selon la saison pesteuse ($p < 5.10^{-5}$), la séroprévalence étant plus forte pendant la saison non pesteuse (tableau 37).

Figure 33 : Evolution mensuelle de la séroprévalence



Légende : ■ : Saison pesteuse □ : Saison non pesteuse

Tableau 37 : Variation de la séroprévalence selon la saison

	Population entière								
	séropositifs			séronégatifs			total		
	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%
saison pesteuse	771	21,3	19,9 - 22,6	2856	78,7	77,4 - 80,1	3627	68,7	67,4 - 69,9
saison non pesteuse	436	26,3	24,2 - 28,5	1220	73,7	71,5 - 75,8	1656	31,3	30,1 - 32,6
total	1207	22,8	21,7 - 24,0	4076	77,2	76,0 - 78,3	5283	100	/

2.2.2.5. Variations spatiales de la séroprévalence

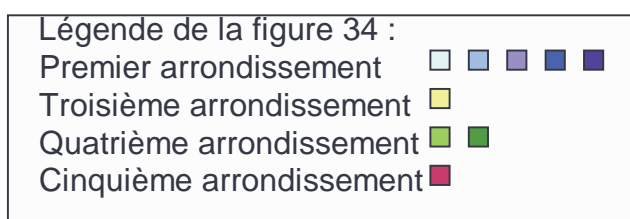
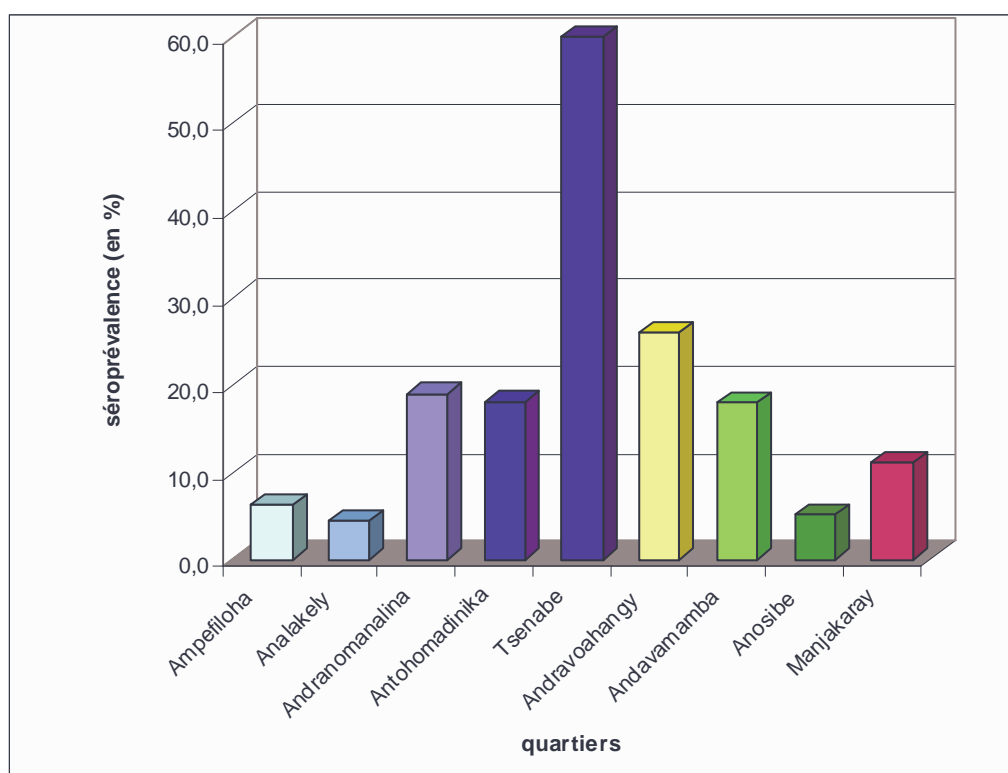
Dans la population générale, la variation de séroprévalence est significative selon les arrondissements ($p < 10^{-7}$) et selon les quartiers ($p < 10^{-7}$) (figure 34). Le quartier du Tsenabe a une séroprévalence significativement supérieure ($p < 10^{-7}$) à celle de tous les autres quartiers (2 à 10 fois plus élevée). La séroprévalence à Manjakaray est aussi significativement différente de celle de tous les autres

quartiers. Il en est de même pour la séroprévalence à Andravoahangy. En fait, tous les quartiers sont significativement différents entre eux sauf deux groupes de trois quartiers :

- Ampefiloha, Analakely et Anosibe
- Andavamamba, Andranomanalina et Antohomadinika

La séroprévalence est significativement ($p < 10^{-7}$) plus élevée dans le groupe de quartier ayant un grand marché (Analakely, Tsenabe, Andravoahangy, Anosibe) et le groupe restant (respectivement 27,3 % et 15,6 %).

Figure 34 : Séroprévalence en fonction des quartiers de capture



Pour *R. norvegicus*, la séroprévalence varie significativement en fonction des arrondissements ($p < 10^{-8}$) et des quartiers ($p < 10^{-8}$). Pour *R. rattus*, seules les variations de séroprévalence en fonction de l'arrondissement de capture sont significatives ($p < 10^{-7}$).

2.2.2.6. Variation de la séroprévalence selon les résultats bactériologiques

Dans la population générale, la séroprévalence est significativement différente selon les conclusions de l'examen bactériologique ($p < 0,04$), la séroprévalence étant plus forte chez les animaux chez qui le bacille pesteux a été isolé (tableau 38).

Tableau 38 : Comparaison des résultats bactériologiques et sérologiques

		conclusion sérologique		
		positive	négative	total
conclusion bactériologique	positive	22 (7,1%)	25 (0,8%)	47 (1,5%)
	négative	975 (31,6%)	2067 (66,9%)	3042 (98,5%)
total		997 (32,3%)	2092 (67,7%)	3089 (100%)

Lorsque nous étudions chaque espèce de rat séparément, nous ne mettons plus en évidence de variation significative de la séroprévalence en fonction de la conclusion bactériologique.

2.3. Résultats entomologiques : infestations par les puces

2.3.1. Index pulicidien et index cheopis

Au total, sur les 4 années de surveillance, 16 346 puces ont été récoltées sur les 5285 animaux capturés. Deux espèces de puces ont été récoltées, *Xenopsylla cheopis* et *Echidnophaga gallinacea*. Aucune *Synopsyllus fonquerniei* n'a été récoltée. L'infestation moyenne (index pulicidien moyen) était de 3,1 puces par animal capturé (0 – 19,1). 3270 animaux sur 5285 (61,9 %) n'avaient aucune puce. Le nombre maximal de puces récoltées sur un animal est 132 (cette donnée étonnante a été vérifiée) (tableau 39).

Tableau 39 : Pucés récoltées au cours des 4 années de surveillance

	Pucés récoltées		
	<i>X. cheopis</i>	<i>E. gallinacea</i>	Total
nombre total	16280	66	16 346
% du total pucés	99,6%	0,4%	
moyenne	3,1	0,01	3,1
IC 95% moyenne	0 - 19,1	0 - 0,38	0 - 19,1
minimum	0	0	0
centile 25	0	0	0
médiane	0	0	0
centile 75	3	0	3
maximum/animal	132	6	132
mode	0	0	0

L'index cheopis est très proche de l'index pulicidien puisque 99,6 % des pucés appartiennent à l'espèce *X. cheopis*. Les animaux infestés par *E. gallinacea* ont maximum six *E. gallinacea*, mais ils sont tous, sauf un, infestés également par *X. cheopis*.

Nous avons classé les animaux capturés en trois catégories d'infestation : nulle, moyenne (1 à 10 pucés) et forte (>10 pucés) (tableau 40).

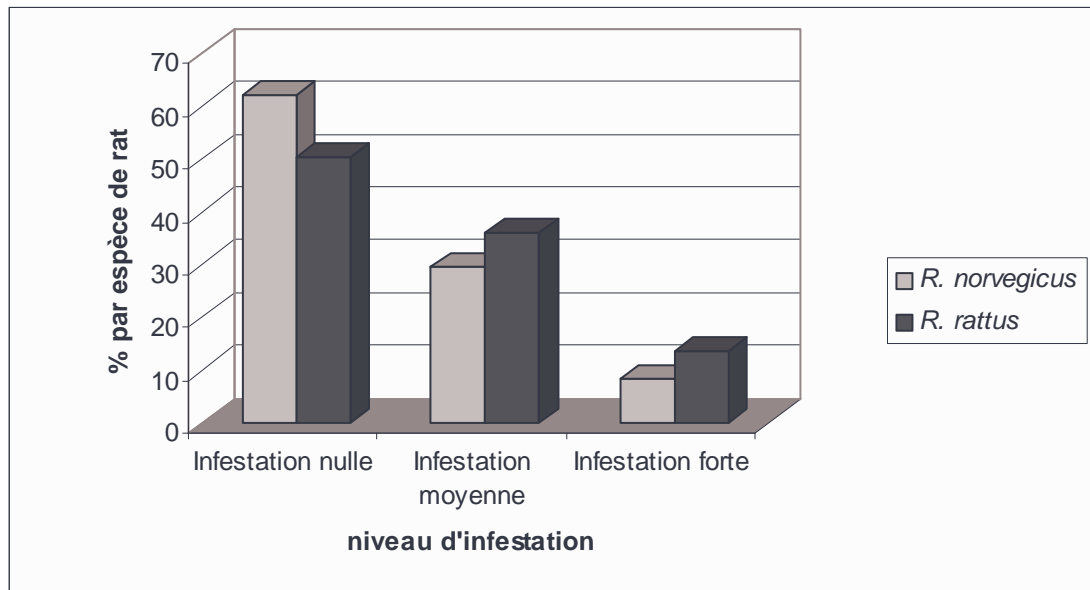
Tableau 40 : Niveaux d'infestation pour les trois espèces de micromammifères

	Infestation nulle			Infestation moyenne			Infestation forte			Total
	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre	%	IC 95%	nombre
<i>R. norvegicus</i>	3201	62,2	60,8 - 63,5	1520	29,5	28,3 - 30,8	428	8,3	7,6 - 9,1	5149
<i>R. rattus</i>	66	50,4	41,6 - 59,2	47	35,9	27,8 - 44,8	18	13,7	8,6 - 21,1	131
<i>S. murinus</i>	3	3/5	/	0	0/5	/	2	2/5	/	5
Total	3270	61,9	60,5 - 63,2	1567	29,6	28,4 - 30,9	448	8,5	7,7 - 9,3	5285

2.3.2. Variations de l'infestation pulicidienne en fonction de l'espèce de rat

L'index cheopis moyen est de 3,04 (0 – 18,86) pour *R. norvegicus* et de 4,33 (0 – 25,46) pour *R. rattus*. Le niveau d'infestation est significativement différent entre les deux espèces de rats ($p < 0,02$). Les différences sont significatives lorsqu'on compare les infestations nulles avec les fortes infestations ($p < 10^{-2}$), et avec les infestations moyennes ($p < 0,04$). Dans les deux cas, *R. rattus* est plus infesté que *R. norvegicus* (figure 35).

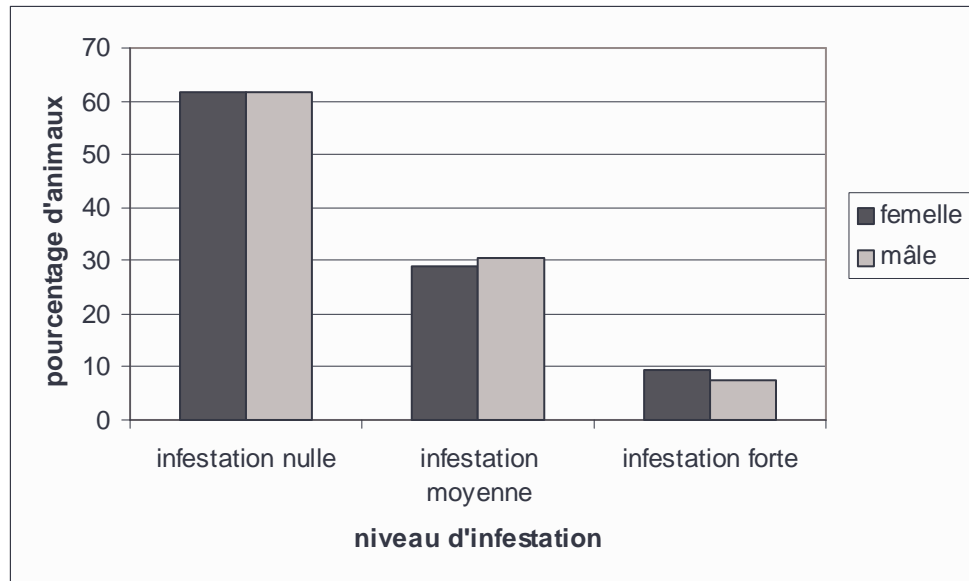
Figure 35 : Pourcentage de chaque espèce de rat selon le niveau d'infestation



2.3.3. Variation du niveau d'infestation selon le sexe

En population entière, il y a une différence de niveau d'infestation selon le sexe ($p < 0,05$). Pour *R. norvegicus*, la différence n'est pas significative selon le sexe ($p = 0,08$), ni pour *R. rattus* ($p = 0,3$). En population générale, la différence est significative entre les fortes infestations et les infestations moyennes ou nulles. Il y a plus de femelles fortement infestées ($p < 0,05$) et plus de mâles moyennement infestés ($p < 0,02$) (figure 36).

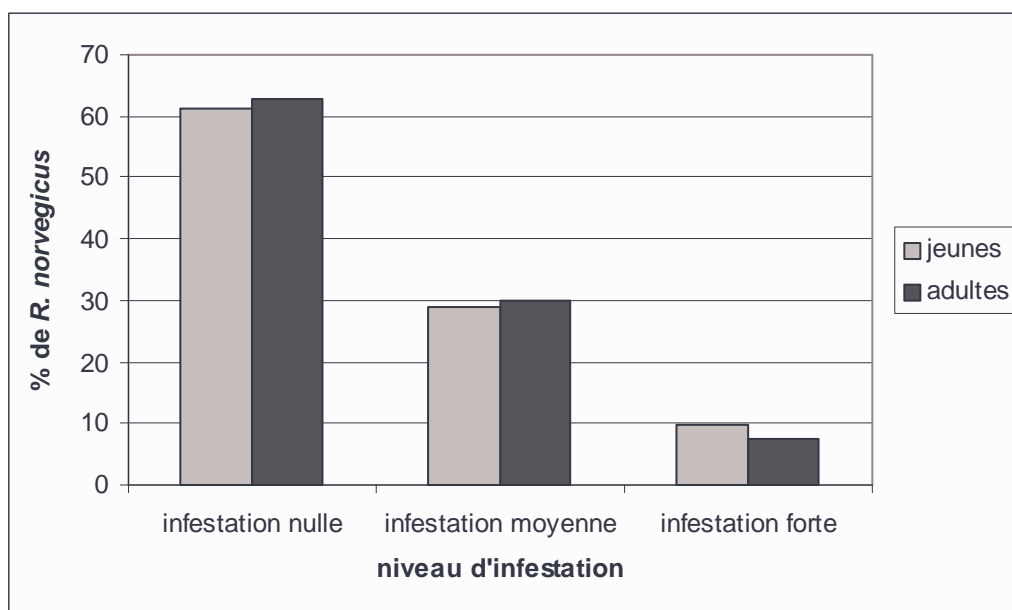
Figure 36 : Niveau d'infestation en fonction du sexe (population entière)



2.3.4. Variation du niveau d'infestation selon l'âge

En population générale, il y a une variation du niveau d'infestation en fonction des 6 classes d'âges ($p < 0,01$). Pour *R. norvegicus*, cette différence est aussi significative ($p < 10^{-2}$), mais pas pour *R. rattus*. L'infestation varie de façon significative en fonction de la répartition en deux classes d'âges (jeunes/adultes) en population entière et pour *R. norvegicus* ($p < 0,02$) mais pas pour *R. rattus* ($p = 0,4$). Il y a significativement plus de jeunes *R. norvegicus* avec une forte infestation qu'avec une infestation moyenne ($p < 0,01$) ou nulle ($p < 0,007$) (figure 37).

Figure 37 : Variation de l'infestation en fonction de l'âge pour *Rattus norvegicus*



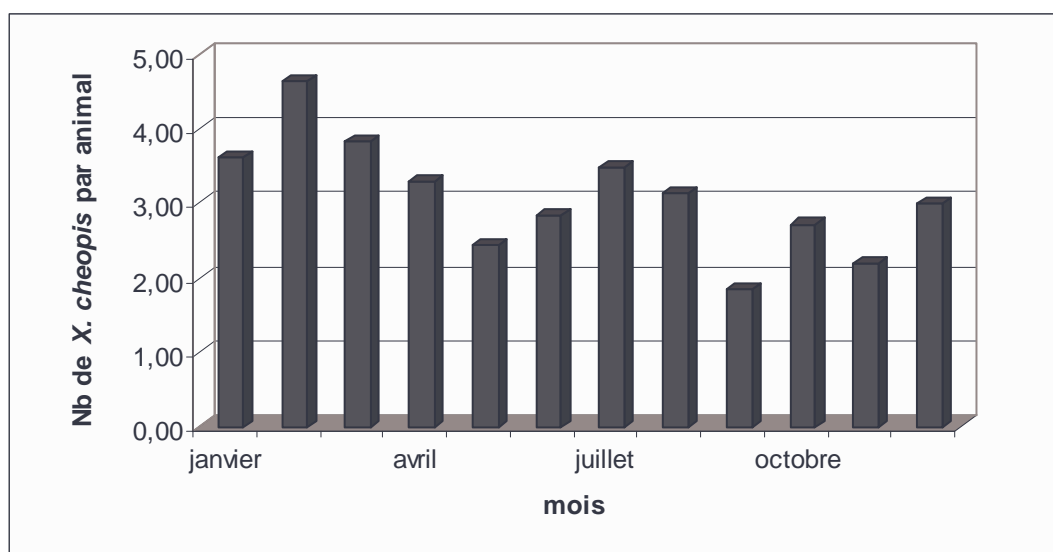
2.3.5. Variations temporelles de l'infestation

En population entière et pour *R. norvegicus*, l'infestation varie de façon significative en fonction de l'année ($p < 10^{-8}$), du mois ($p < 10^{-8}$), mais pas en fonction de la saison pestiveuse ($p = 0,6$). Par contre, pour *R. rattus*, l'échantillon n'a pas permis de mettre en évidence de variations significatives du niveau de l'infestation pulicidienne en fonction des paramètres temporels. Le tableau 41 présente les variations annuelles de l'index cheopis, et la figure 38 les variations mensuelles, toutes captures confondues.

Tableau 41 : Variation de l'index cheopis selon les années (population générale)

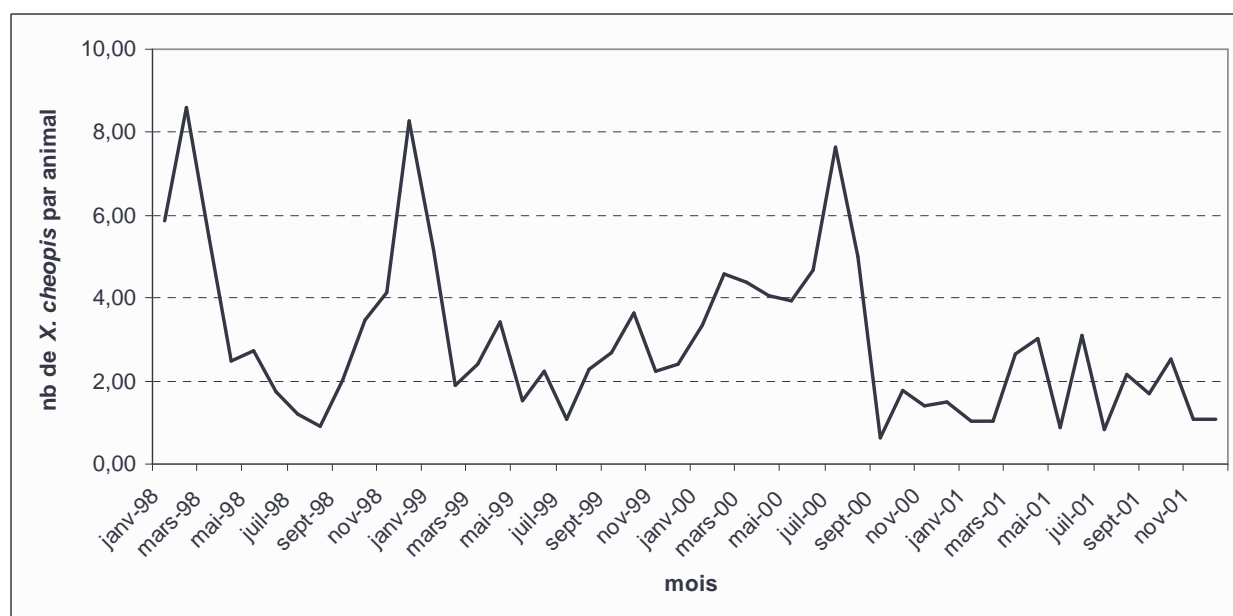
année	nb de <i>X.cheopis</i>	nb de captures	Index cheopis	IC 95%
1998	5267	1288	4,09	0 - 25,40
1999	3928	1514	2,59	0 - 16,03
2000	5665	1595	3,55	0 - 19,78
2001	1420	888	1,60	0 - 9,59
total	16280	5285	3,08	0 - 19,41

Figure 38 : Variations mensuelles de l'index cheopis



La figure 39 présente les variations de l'index cheopis en fonction des 48 mois de surveillance. Il y a trois pics d'infestations, en février 1998, décembre 1999 et juillet 2000, puis l'index se stabilise à un niveau plus faible mais qui avoisine tout de même 1 *X. cheopis* par animal.

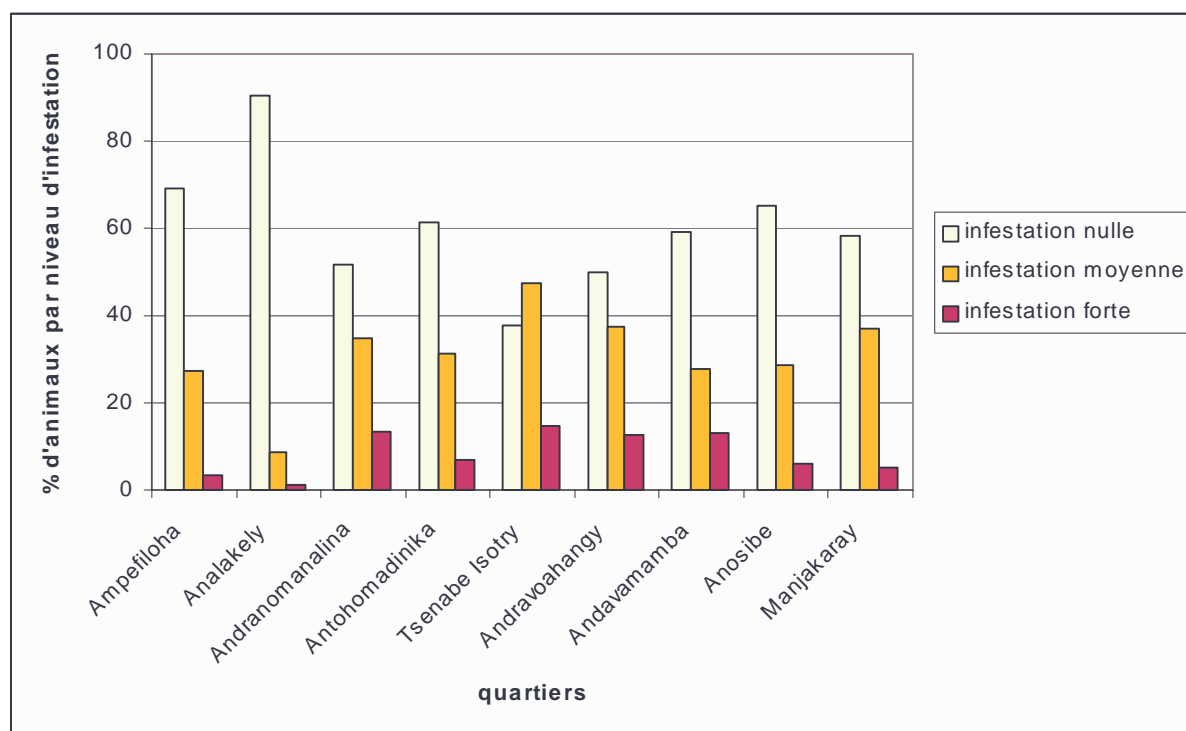
Figure 39: Variations mensuelles et annuelles du nombre moyen de *Xenopsylla cheopis* par animal



2.3.6. Variations spatiales de l'infestation

La répartition en trois catégories d'infestation varie de façon significative selon l'arrondissement ($p < 10^{-8}$) et le quartier ($p < 10^{-8}$) (figure 40).

Figure 40 : Pourcentage d'animaux par niveau d'infestation selon les quartiers



Le tableau 42 présente l'index cheopis en fonction des quartiers et selon la présence d'un marché ou pas. Le quartier du Tsenabe Isotry est le quartier où les rats sont le plus infestés, et Analakely celui où l'infestation est la plus faible. Lorsque nous comparons les animaux non infestés avec les animaux moyennement infestés, il y a significativement ($p < 0,03$) plus de rats non infestés dans les marchés que hors des marchés.

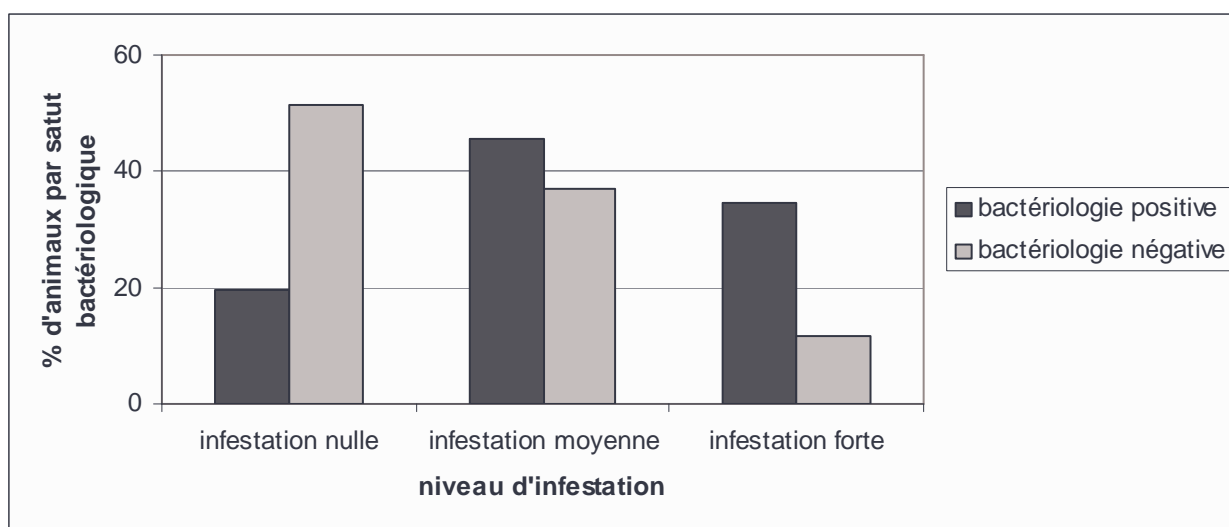
Tableau 42 : Index cheopis selon les quartiers et la présence d'un marché

	quartiers	Index cheopis	IC 95%	Index cheopis	IC 95%
marchés	Analakely	0,48	0 - 5,36	3,04	0 - 19,18
	Tsenabe Isotry	5,57	0 - 27,58		
	Andravoahangy	4,37	0 - 22,14		
	Anosibe	2,34	0 - 13,88		
pas de marché	Ampefiloha	1,49	0 - 10,42	3,154	0 - 18,88
	Andranomanalina	4,48	0 - 22,87		
	Antohomadinika	2,80	0 - 16,12		
	Andavamamba	4,08	0 - 25,43		
	Manjakaray	2,00	0 - 9,98		

2.3.7. Variations du niveau d'infestation selon les résultats bactériologiques effectués sur les rats

Pour *R. norvegicus*, la répartition en niveau d'infestation est significativement différente en fonction des résultats bactériologiques. Pour chaque niveau d'infestation, les *R. norvegicus* non infectés sont moins infestés (figure 41). Pour *R. rattus*, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative.

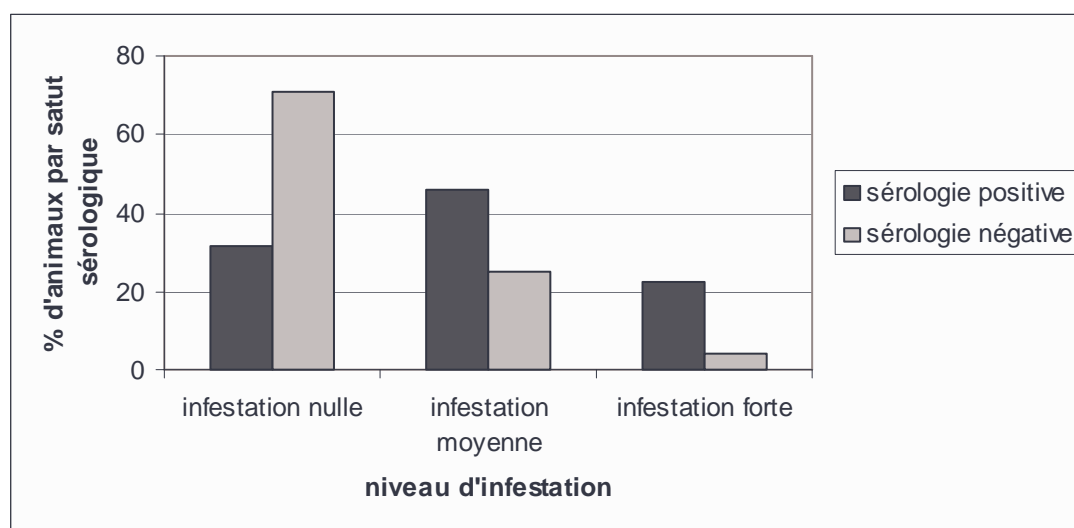
Figure 41 : Niveau d'infestation et résultats bactériologiques de *Rattus norvegicus*



2.3.8. Variations du niveau d'infestation selon le statut sérologique des animaux

Pour chacune des deux espèces de rats, le niveau d'infestation varie significativement en fonction du statut sérologique (figure 42). Pour *R. norvegicus*, les différences sont significatives entre les trois niveaux d'infestation ($p < 10^{-7}$ pour les trois comparaisons), les rats séropositifs étant plus infestés. Pour *R. rattus* les différences sont significatives lorsque nous comparons les deux classes d'animaux infestés avec la classe non infestée ($p < 10^{-4}$ pour fortement infestés/non infestés et $p < 10^{-2}$ pour moyennement infestés/non infestés).

Figure 42 : Niveau d'infestation et statut sérologique (population entière)



2.4. Résultats des examens bactériologiques effectués sur les puces

2.4.1. Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les lots de puces

Sur 2015 lots de puces (un lot étant l'ensemble des puces d'un même animal), 1736 (86,2 %) ont été testés en bactériologie, par culture et par inoculation à la souris (la bactériologie n'est réalisée que sur les puces des dix premiers rats capturés par quartier).

Sur 1736 lots de puces testés en bactériologie, il y a 92 lots positifs soit 5,3 % des lots (4,3 – 6,5 %) et 1646 (93,5 – 95,7 %) des lots négatifs. Le tableau 43 compare les résultats obtenus par la culture et par l'inoculation.

Tableau 43 : Comparaison des résultats de la culture et de l'inoculation à la souris des broyats de lots de puces

	culture						Total		
	positive			négative					
inoculation	nombre	% du total	IC 95%	nombre	% du total	IC 95%	nombre	%	IC 95%
positive	63	3,6	2,8 - 4,6	25	1,4	0,1 - 2,2	88	5,1	4,1 - 6,2
négative	4	0,2	0,1 - 0,6	1644	94,7	93,5 - 95,7	1648	94,9	93,8 - 95,9
Total	67	3,9	3,0 - 4,9	1669	96,1	95,1 - 97,0	1736	100	/

2.4.2. Variations annuelles de la prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces

Les variations de la prévalence de l'infection à *Y. pestis* chez les puces n'est pas significative selon l'espèce, le sexe, et l'âge des rats. Elle ne varie pas non plus de façon significative en fonction des mois ni de la saison, ni en fonction de l'arrondissement ou selon la présence d'un marché. Par contre, elle varie de façon significative selon l'année, le quartier, le résultat bactériologique et sérologique des rats, et le niveau d'infestation par les puces. Ces variations significatives sont présentées ci-dessous pour la population entière. Elles sont significatives pour *R. norvegicus*, mais pas pour *R. rattus*.

La prévalence de la peste chez les lots de puces varie selon les années ($p < 4.10^{-3}$), elle augmente entre 1998 et 2000, et diminue en 2001 (tableau 44).

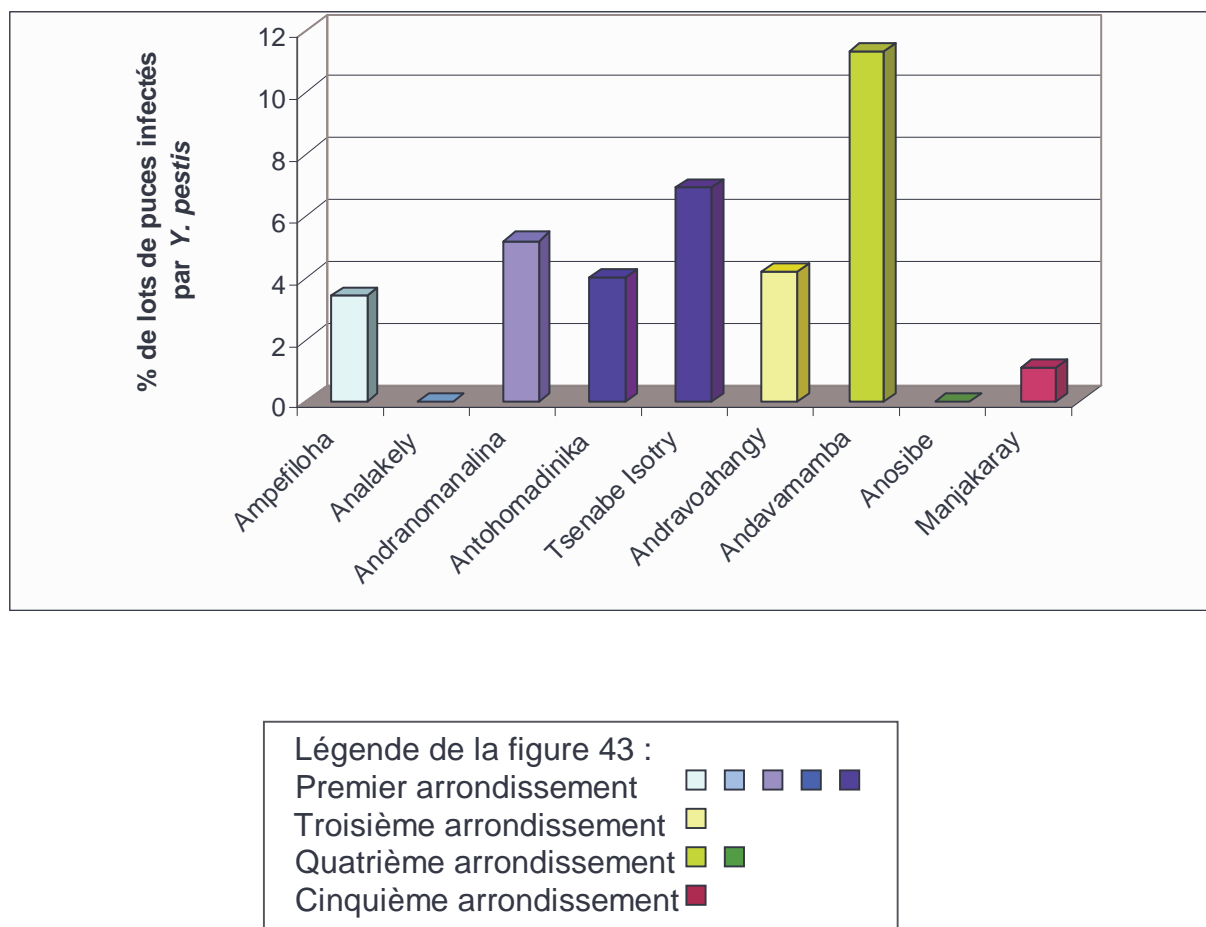
Tableau 44 : Taux de prévalence annuel de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces

année	bactériologie positive			Bactériologie négative			Total		
	nombre (lots de puces)	% par année	IC 95%	nombre (lots de puces)	% par année	IC 95%	nombre (lots de puces)	% total	IC 95%
1998	19	4,2	2,6 - 6,6	435	95,8	93,4 - 97,4	454	26,1	24,1 - 28,3
1999	28	6,3	4,3 - 9,1	413	93,7	90,8 - 95,7	441	25,4	23,4 - 27,5
2000	42	7	5,2 - 9,5	554	93	90,5 - 94,8	596	34,3	32,1 - 36,6
2001	3	1,2	0,3 - 3,8	242	98,8	96,2 - 99,7	245	14,1	12,5 - 15,9
Total	92	5,3	4,3 - 6,5	1644	94,7	93,5 - 95,7	1736	100	/

2.4.3. Variations de la prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces selon le quartier

La prévalence varie de façon significative selon les quartiers ($p < 10^{-3}$). A Analakely et à Anosibe, aucun rat n'était porteur de puces pesteuses au cours des 4 années de surveillance. La prévalence à Analakely est significativement plus faible qu'à Andavamamba ($p < 10^{-2}$) et au Tsenabe Isotry. ($p < 0,03$). La prévalence à Anosibe est significativement plus faible que dans autres quartiers sauf Ampefiloha, Analakely et Manjakaray. La prévalence à Andavamamba est significativement plus forte que dans tous les autres quartiers sauf le Tsenabe Isotry (figure 43).

Figure 43 : Prévalence de l'infection pesteuse chez les puces selon les quartiers



2.4.4. Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces en fonction du statut bactériologique de leur hôte micromammifère

La prévalence de la peste chez les puces varie en fonction du statut bactériologique de leur hôte micromammifère ($p < 10^{-8}$). 11 micromammifères (0,4 – 1,3 % du total) étaient infectés *par Y. pestis* et avaient des puces infectées, 27 micromammifères (1,2 – 2,6 %) étaient infectés mais pas leur puces et 78 micromammifères (4,1 – 6,5 %) n'étaient pas infectés bien qu'ils aient des puces infectées (tableau 45).

Tableau 45 : Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces et leur hôte micromammifère

Résultat bactériologique de l'hôte micromammifère	Résultat bactériologique des lots de puces						Total		
	Positif			Négatif					
	nombre	% par statut	IC 95%	nombre	% par statut	IC 95%	nombre	%	IC 95%
Positif	11	28,9	16,0-46,1	27	71,1	53,9-84,0	38	2,5	1,8 - 3,5
Négatif	78	5,3	4,3-6,6	1389	94,7	93,4-95,7	1467	97,5	96,5 - 98,2
Total	89	5.9	4.8 - 7.3	1416	94,1	92,7 - 95.2	1505	100	/

2.4.5. Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces en fonction du statut sérologique de leur hôte micromammifère

La prévalence de la peste chez les puces varie en fonction du statut sérologique de leur hôte micromammifère ($p < 10^{-8}$). 70 micromammifères (3,2 – 5,1 % du total) séropositifs avaient des puces infectées, 692 micromammifères (37,5 – 42,2 %) séropositifs avaient des puces non infectées, 22 micromammifères (0,8 – 1,9 %) séronégatifs ont des puces infectées et 953 micromammifères (52,5 – 57,2 %) séronégatifs ont des puces non infectées (tableau 46).

Tableau 46 : Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces en fonction du statut sérologique de leur hôte micromammifère

Statut sérologique de l'hôte micromammifère	Résultat bactériologique des lots de puces						Total		
	Positif			Négatif					
	nombre	% par statut	IC 95%	nombre	% du total	IC 95%	nombre	%	IC 95%
séropositif	70	9,2	7,3-11,5	692	90,8	88,5-92,7	762	43,9	41,5 - 46,2
séronégatif	22	2,3	1,5-3,5	953	97,7	96,5-98,5	975	56,1	53,8 - 58,5
Total	92	5,3	4,3 - 6,5	1645	94,7	93,5 - 95,7	1737	100	/

2.4.6. Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces en fonction du niveau d'infestation de leur hôte micromammifère

La prévalence de la peste chez les puces varie en fonction du niveau d'infestation (par les puces) de leur hôte micromammifère ($p < 10^{-8}$). 2,6 % des rats ayant une infestation moyenne ont des puces infectées contre 14,6 chez les rats ayant une forte infestation (tableau 47).

Tableau 47 : Prévalence de l'infection à *Yersinia pestis* chez les puces en fonction du niveau d'infestation pulicidienne de leur hôte

Niveau d'infestation de l'hôte micromammifère	Résultat bactériologique des lots de puces						Total		
	Positif			Négatif					
	nombre	% par niveau d'infestation	IC 95%	nombre	% par niveau d'infestation	IC 95%	nombre	% total	IC 95%
infestation moyenne	35	2,6	1,8 - 3,6	1309	97,4	96,4 - 98,2	1344	77,5	75,4 - 79,4
infestation forte	57	14,6	11,3 - 18,6	334	85,4	81,4 - 88,7	391	22,5	20,6 - 24,6
Total	92	5,3	4,3 - 6,5	1643	94,7	93,5 - 95,7	1735	100	/

Résumé : principaux résultats de la surveillance murine et entomologique : examens biologiques

Prévalence de l'infection chez les rats :

Sur 3090 animaux testés, 1,5 % (1,1 - 2,0) sont positifs à la bactériologie.

Séroprévalence chez les rats :

Sur 5283 animaux, 22,8 % (21,7 - 24,0) sont séropositifs. La séroprévalence varie selon le sexe (il y a plus de mâles séropositifs), l'âge (la séroprévalence augmente avec l'âge), les années (elle diminue en 2001), les mois, la saison (elle est plus forte pendant la saison non pesteuse), les quartiers (le Tsenabe Isotry se distingue par une séroprévalence 2 à 10 fois plus élevée que celle dans les autres quartiers ; près de 60 % des rats sont séropositifs) et selon les résultats bactériologiques.

Infestation par les puces :

16 346 puces ont été récoltées pendant les 4 années de surveillance, soit un index pulicidien moyen de 3,1 puce par micromammifère. 61,9 % des rats n'avaient pas de puce. 99,6 % des puces sont des *Xenopsylla cheopis*, les autres sont des *Echidnophaga gallinacea*. Les *R. rattus* sont significativement plus infestés que les *R. norvegicus*. Il y a significativement plus de jeunes *R. norvegicus* fortement infestés que moyennement ou non infestés. L'infestation varie selon l'année (elle diminue en 2001), le mois, le quartier (le Tsenabe est le quartier où les infestations sont les plus fortes et Analakely celui où elles sont les plus faibles) et les statuts bactériologique et sérologique.

Prévalence de l'infection chez les lots de puces

Sur 1736 lots de puces testés en bactériologie, 5,3 % (4,3 - 6,5) sont positifs. La prévalence varie selon l'année (il y a moins de lots positifs en 2001), les quartiers (aucun lot n'a été retrouvé positif à Analakely et Anosibe, le quartier ayant le plus de lots positif est Andavamamba), les résultats bactériologiques et sérologiques des rats et le niveau d'infestation.

Remarque : Les 5 *S. murinus* sont négatives en bactériologie et en sérologie et leurs puces aussi.

2.5. Résultats des régressions logistiques (Analyse multivariée)

Nous avons effectué plusieurs régressions logistiques afin d'expliquer quatre variables : les résultats bactériologiques et sérologiques des rats, les résultats bactériologiques des puces et le potentiel de transmission (un rat est considéré comme à risque de transmettre la peste s'il est infecté ou s'il héberge des puces infectées). Les variables explicatives ont été choisies parmi les variables descriptives de la population de rats (espèce, sexe, classe d'âge...).

2.5.1. Modélisation des résultats bactériologiques effectués chez les rats par régression logistique multivariée

Quatre variables dont la liaison avec les résultats bactériologiques montraient un degré de signification $p \leq 0,2$ en analyse univariée ont été entrées dans le modèle. Il s'agit de l'année, la classe d'âge, le niveau d'infestation et la présence d'un marché dans le quartier de capture. Nous n'avons conservé que les rats pour lesquels les quatre variables étaient renseignées ce qui correspond à 3031 rats. Après une sélection pas à pas descendante nous n'avons finalement conservé que deux variables explicatives ($p \leq 0,05$) : la classe d'âge ($p \leq 0,02$) et le niveau d'infestation ($p \leq 10^{-4}$). Les résultats s'expriment par des odds ratio dont l'interprétation est la suivante : les jeunes rats ont un risque d'infection multiplié par 1,96 par rapport aux rats adultes. Ce risque est significativement supérieur à 1 comme le montre l'intervalle de confiance de l'odds ratio à 95 %. De même, une infestation moyenne multiplie le risque par 3,48 et une infestation forte par 7,69 par rapport à une infestation nulle (tableau 48).

Tableau 48 : Modélisation de l'infection (résultat bactériologique positif) des rats par régression logistique multivariée

Variable explicative	valeur de la variable	Odds ratio	IC 95 %
Classe d'âge	adulte	1	/
	jeune	1,96	1,09 - 3,51
Niveau d'infestation	nulle	1	/
	moyenne	3,48	1,59 - 7,59
	forte	7,69	3,37 - 17,55

2.5.2. Modélisation des résultats sérologiques effectués chez les rats par régression logistique multivariée

Les variables explicatives initialement entrées dans le modèle étaient : le sexe, la classe d'âge, le niveau d'infestation, l'année, le mois et la saison de capture, le quartier et la présence d'un marché dans le quartier. 5270 rats étaient renseignés pour l'ensemble de ces variables. (Les 15 données manquantes correspondent aux 5 musaraignes, aux 8 rats de sexe indéterminé et aux 2 rats pour lesquels la sérologie n'a pas été effectuée). Deux variables n'ont pas été retenues dans le modèle : le sexe et la saison et 6 variables sont conservées comme variables explicatives : la classe d'âge, le niveau d'infestation, le quartier, l'année, le mois ($p < 10^{-4}$ pour chacune de ces variables) et la présence d'un marché ($p < 0,05$) (tableau 49).

Les facteurs protecteurs sont donc le jeune âge (un jeune rat a 2 fois moins de chance d'être séropositif qu'un rat adulte) et la provenance d'un quartier avec un marché (ils ont 1,8 fois moins de chance d'être séropositifs). Cependant un rat provenant du Tsenabe Isotry a presque 58 fois plus de chance d'être séropositif qu'un rat capturé à Ampefiloha. Les rats capturés en 2001 et 2000 ont moins de chance d'être séropositifs que ceux capturés en 1988. Plus l'infestation pulicidienne est forte, plus un rat risque d'être séropositif. Enfin, les rats capturés de septembre à décembre ont moins de chance d'être séropositifs que les rats capturés en janvier et ceux capturés en mars ont plus de chance d'être séropositifs (que ceux capturés en janvier).

Tableau 49 : Modélisation de la séropositivité des rat par régression logistique multivariée

Variable explicative	valeur de la variable	Odds ratio	IC 95 %
Classe d'âge	adulte	1	/
	jeune	0,47	0,39 - 0,57
Niveau d'infestation	nulle	1	/
	moyenne	2,26	1,87 - 2,72
	forte	6,60	4,98 - 8,75
Quartier	Ampefiloha	1	/
	Tsenabe Isotry	57,81	40,91 - 81,70
	Manjakaray	1,46	0,77 - 2,78
	Antohomadinika	2,88	1,70 - 4,90
	Anosibe	1,09	0,62 - 1,91
	Andravoahangy	6,35	4,40 - 9,17
	Adranomanalina	2,45	1,43 - 4,20
	Andavamamba	2,32	1,33 - 4,04
Présence d'un marché	non	1	/
	oui	0,57	0,33 - 0,99
Année	1998	1	/
	1999	0,84	0,66 - 1,05
	2000	0,73	0,57 - 0,92
	2001	0,08	0,06 - 0,12
Mois	janvier	1	/
	février	1,34	0,92 - 1,96
	mars	2,28	1,55 - 3,34
	avril	0,76	0,50 - 1,17
	mai	0,95	0,63 - 1,42
	juin	1,41	0,95 - 2,10
	juillet	0,73	0,48 - 1,11
	août	0,69	0,46 - 1,04
	septembre	0,57	0,37 - 0,89
	octobre	0,65	0,43 - 0,98
	novembre	0,19	0,12 - 0,30
	décembre	0,36	0,23 - 0,56

2.5.3. Modélisation des résultats bactériologiques effectués chez les puces par régression logistique multivariée

Les variables explicatives initialement entrées dans le modèle étaient : le sexe, la classe d'âge, le niveau d'infestation, l'année et la saison. Seuls 1732 rats ont été inclus dans le modèle car nous n'avons pris que les rats renseignés sur le sexe, infestés et dont les puces avaient été testées en bactériologie. A l'issue de la sélection pas à pas descendante, l'année ($p < 0,02$) et le niveau d'infestation ($p < 10^{-4}$) ont été retenues comme variables explicatives (tableau 50). Un rat fortement infesté

a 6 fois plus de chance d'avoir des puces infectées qu'un rat moyennement infecté. Les rats capturés en 1999 et 2000 ont 4 fois plus de chance d'avoir des puces infectées qu'un rat capturé en 2001.

Tableau 50 : Modélisation de l'infection des lots de puces par régression logistique multivariée

Variable explicative	valeur de la variable	Odds ratio	IC 95 %
Niveau d'infestation	moyenne	1	/
	forte	6,07	3,90 - 9,44
Année	2001	1	/
	2000	4,21	1,28 - 13,90
	1999	4,27	1,27 - 14,36
	1998	2,39	0,69 - 8,27

2.5.4. Modélisation du potentiel de transmission des rats par régression logistique multivariée

Les variables entrées dans le modèle sont l'espèce de rat, la classe d'âge, le niveau d'infestation, le mois, l'année et la saison. 1499 rats ont été inclus (après exclusion des rats non testés en bactériologie, non infestés, les lots de puces non testées, les rats de sexe indéterminé). Deux variables sont significativement liées au potentiel de transmission des rats : le niveau d'infestation ($p < 10^{-4}$) et les mois ($p < 0,04$) de capture (tableau 51). Un rat fortement infesté a 5 fois plus de chance de transmettre la peste qu'un rat moyennement infesté. Les rats capturés en juillet, août et octobre ont un potentiel de transmission plus élevé que ceux capturés en janvier.

Tableau 51 : Modélisation du potentiel de transmission de l'infection par régression logistique multivariée

Variable explicative	valeur de la variable	Odds ratio	IC 95 %
Niveau d'infestation	moyenne	1	/
	forte	5,28	3,53 - 7,90
Mois	janvier	1	/
	février	1,55	0,48 - 4,98
	mars	2,28	0,75 - 6,90
	avril	2,80	0,92 - 8,50
	mai	2,46	0,76 - 7,96
	juin	2,09	0,65 - 6,74
	juillet	3,75	1,30 - 10,81
	août	2,98	1,01 - 8,78
	septembre	1,37	0,35 - 5,36
	octobre	5,60	1,96 - 16,03
	novembre	1,53	0,45 - 5,25
	décembre	1,86	0,58 - 5,98

Résumé : principaux résultats de la surveillance murine et entomologique : régressions logistiques

Prévalence de l'infection chez les rats :

L'âge et le niveau d'infestation par les puces sont des variables significativement liées à la prévalence de l'infection. Les jeunes rats ont un risque d'infection multiplié par 1,96 (1,09 - 3,51) par rapport aux rats adultes. Une infestation moyenne multiplie le risque par 3,48 (1,59 - 7,59) et une infestation forte par 7,69 (3,37 - 17,55) par rapport à une infestation nulle.

Séroprévalence chez les rats :

L'analyse multivariée montre que six des huit variables qui étaient significativement liées au statut sérologique des rats en analyse univariée sont réellement des variables explicatives :

- l'âge (la séropositivité augmente avec l'âge)
- les rats moyennement et fortement infestés ont plus de risque d'être séropositifs
- les quartiers (les rats provenant du Tsenabe Isotry ont un risque 58 (40,9 - 81,7) fois plus important d'être séropositifs que les rats capturés à Ampefiloha)
- la présence d'un marché (les rats ont plus de risque d'être séropositifs s'ils proviennent d'un quartier ayant un marché)
- l'année (ce sont les rats capturés en 1998 qui ont le plus de risque d'être séropositifs)
- le mois

Prévalence de l'infection chez les lots de puces

Seuls le niveau d'infestation et l'année sont significativement associées à la prévalence de l'infection des lots de puces. Les rats fortement infestés ont un risque 6 (3,9 - 9,4) fois plus important d'avoir des puces infectées que ceux qui sont moyennement infestés. Les rats capturés en 1999 et 2000 ont un risque environ 4 fois plus important d'avoir des puces infectées que les rats capturés en 2001.

Potentiel de transmission

Le potentiel de transmission (rat infecté et/ou hébergeant des puces infectées) est lié au niveau d'infestation et au mois de capture.

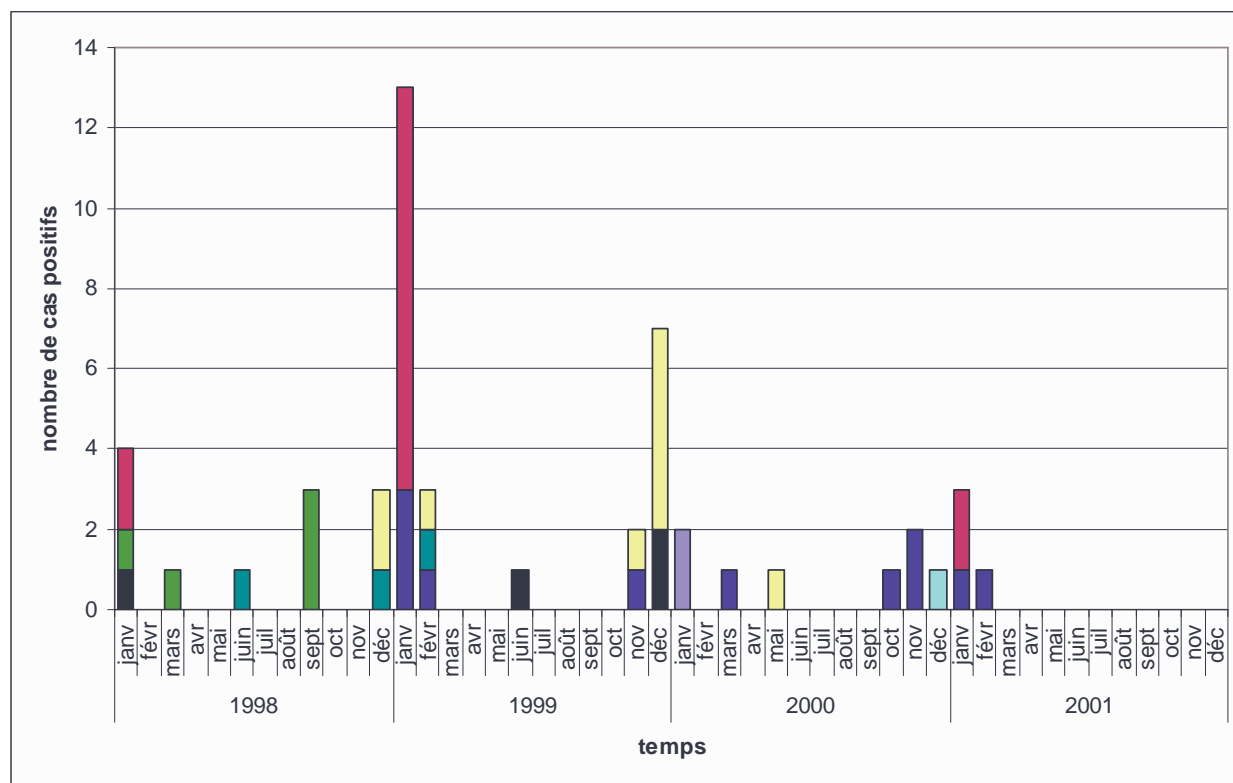
3. Résultats combinés de la surveillance humaine, murine et entomologique dans les 9 quartiers de piégeages d'Antananarivo

Pour étudier les relations entre les trois acteurs du cycle épidémiologique de la peste (homme, rat et puce), nous n'avons considéré que les cas humains provenant des 9 quartiers de surveillance de la peste murine. Nous allons donc d'abord présenter les données humaines de ces quartiers, puis nous présenterons l'évolution annuelle de certains paramètres indicateurs du niveau de circulation de la peste (nombre de cas humains, nombre de rats, nombre de puces, prévalence humaine, prévalence chez les rongeurs, séroprévalence chez les rongeurs et prévalence chez les puces). Enfin, nous présenterons les résultats des analyses statistiques (corrélations).

3.1. Données humaines pour les 9 quartiers de surveillance

Au cours des 4 années, il y a eu 98 cas suspects de peste déclarés dont 50 cas positifs dans 8 des 9 quartiers de surveillance. A Andavamamba il y a eu 6 suspects de peste mais aucun cas confirmé. Le quartier d'Andravoahangy est celui qui présente la plus forte prévalence annuelle moyenne, suivi du Tsenabe Isotry et de Manjakaray (données déjà présentées en 1.1.2.). La population totale des 9 quartiers étant de 149 663 (enquête de 1999), la moyenne de la prévalence annuelle est de 8,4 pour 100 000 habitants et pour les 9 quartiers confondus. Ce résultat est significativement différent ($p < 10^{-7}$) de la prévalence pour la ville d'Antananarivo, ce qui est n'est pas étonnant puisque les 9 quartiers de piégeages avaient été choisis initialement car ils présentaient une prévalence élevée. Ils présentent donc toujours une prévalence élevée. La figure 44 présente l'évolution temporelle de l'incidence des cas pour chaque quartier.

Figure 44 : Evolution temporelle de l'incidence des cas humains positifs dans les 9 quartiers de surveillance (en nombre de cas positifs)



Légende de la figure 44 :

Ampefiloha	Analakely	Andranomanalina
Antohomadinika	Tsenabe Isotry	Andravoahangy
Andavamamba	Anosibe	Manjakaray

Les cas de peste humaine dans ces neuf quartiers suivent la même tendance que les cas de la ville d'Antananarivo puisqu'ils diminuent à partir de 1999 (tableau 52).

Tableau 52 : Prévalence annuelle des suspicions et des cas (9 quartiers regroupés)

année	nombre de suspicions	prévalence des suspicions	nombre de cas	prévalence des cas
1998	33	22,0	12	8,0
1999	41	27,4	26	17,4
2000	19	12,7	8	5,3
2001	12	8,0	4	2,7
total	105	17,5	50	8,4

Le tableau 53 présente l'évolution de la prévalence annuelle par quartier pour les 4 années.

Tableau 53 : Evolution des prévalences (pour 100 000 habitants) par année et par quartier

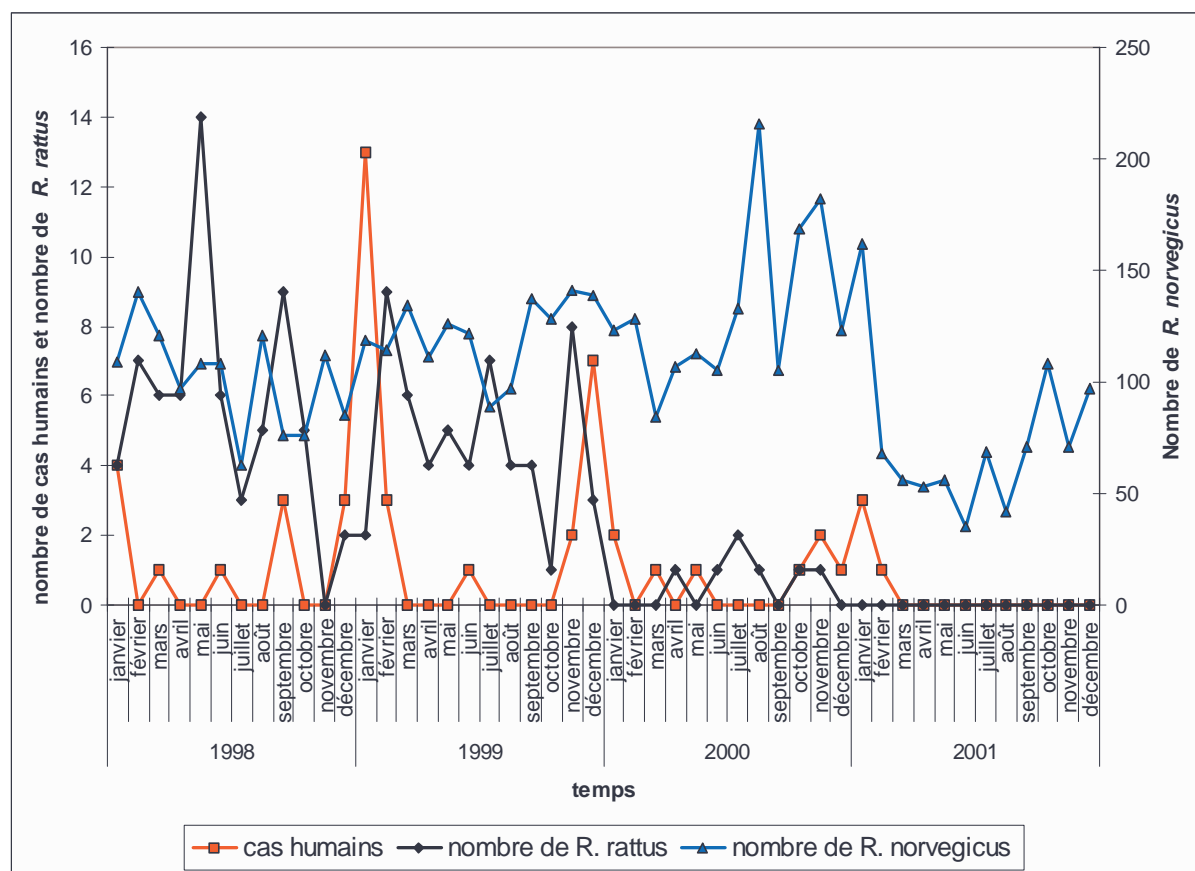
	1998	1999	2000	2001	total
quartiers	prévalence annuelle	prévalence annuelle	prévalence annuelle	prévalence annuelle	prévalence annuelle
Ampefiloha	0,0	0,0	20,1	0,0	5,0
Analakely	0,0	0,0	30,4	0,0	7,6
Andranomanalina	19,8	9,9	0,0	0,0	7,4
Antohomadinika	0,0	13,8	11,1	5,5	7,6
Tsenabe	17,8	53,5	0,0	0,0	17,8
Andravoahangy	16,7	58,4	8,3	0,0	20,9
Andavamamba	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anosibe	15,9	0,0	0,0	0,0	4,0
Manjakaray	9,3	46,6	0,0	9,3	16,3

3.2. Description de l'évolution des indicateurs de circulation de la peste dans les 9 quartiers regroupés

3.2.1. Evolution du nombre de cas humains et du nombre de rats

La figure 45 présente l'évolution du nombre de cas humains et des deux espèces de rats au fil du temps. Les cas humains surviennent sous forme de pics en décembre - janvier. Fin 2001 il n'y a pas eu de pic de cas humains de peste. Aucun *R. rattus* n'a été capturé en 2001. En 2001 on note globalement une diminution des trois paramètres. Cependant, alors que le nombre de cas humains et le nombre de *R. rattus* chutent et atteignent des valeurs nulles, le nombre de *R. norvegicus* semble augmenter au cours de l'année 2001, tout en restant inférieur aux valeurs des années précédentes.

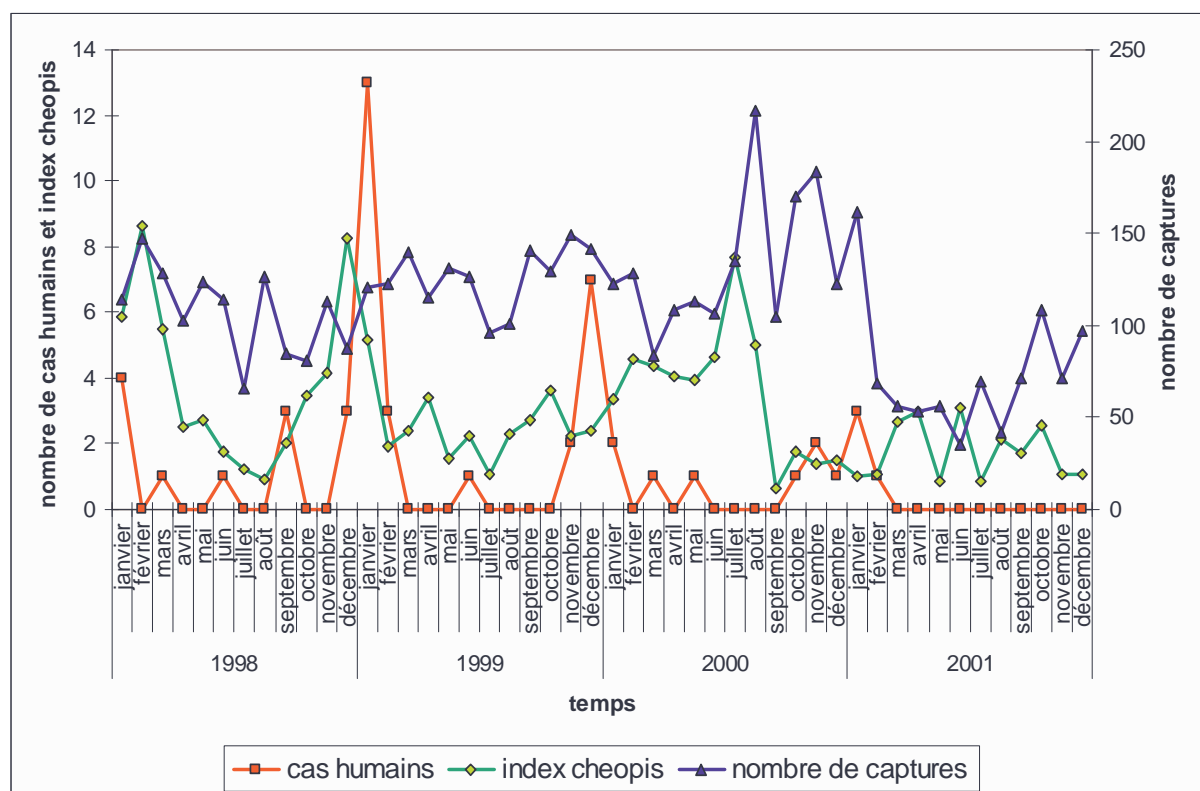
Figure 45 : Evolution du nombre de cas humains et des deux espèces de rats



3.2.2. Evolution du nombre de cas humains, des captures et de l'index cheopis

L'index cheopis reste toujours supérieur à 1 au cours des 4 années. Il présente deux pics, en décembre 1998 et en juillet 2000. Le pic de décembre 1998 semble précéder le pic de cas humains de janvier 1999 mais le pic de juillet n'est pas suivi de pics de cas humains. Le pic de cas humains de décembre 1999 n'est pas précédé de pic de l'index cheopis. L'index cheopis semble se stabiliser autour de 2 *X. cheopis* par rat en 2001 (figure 46).

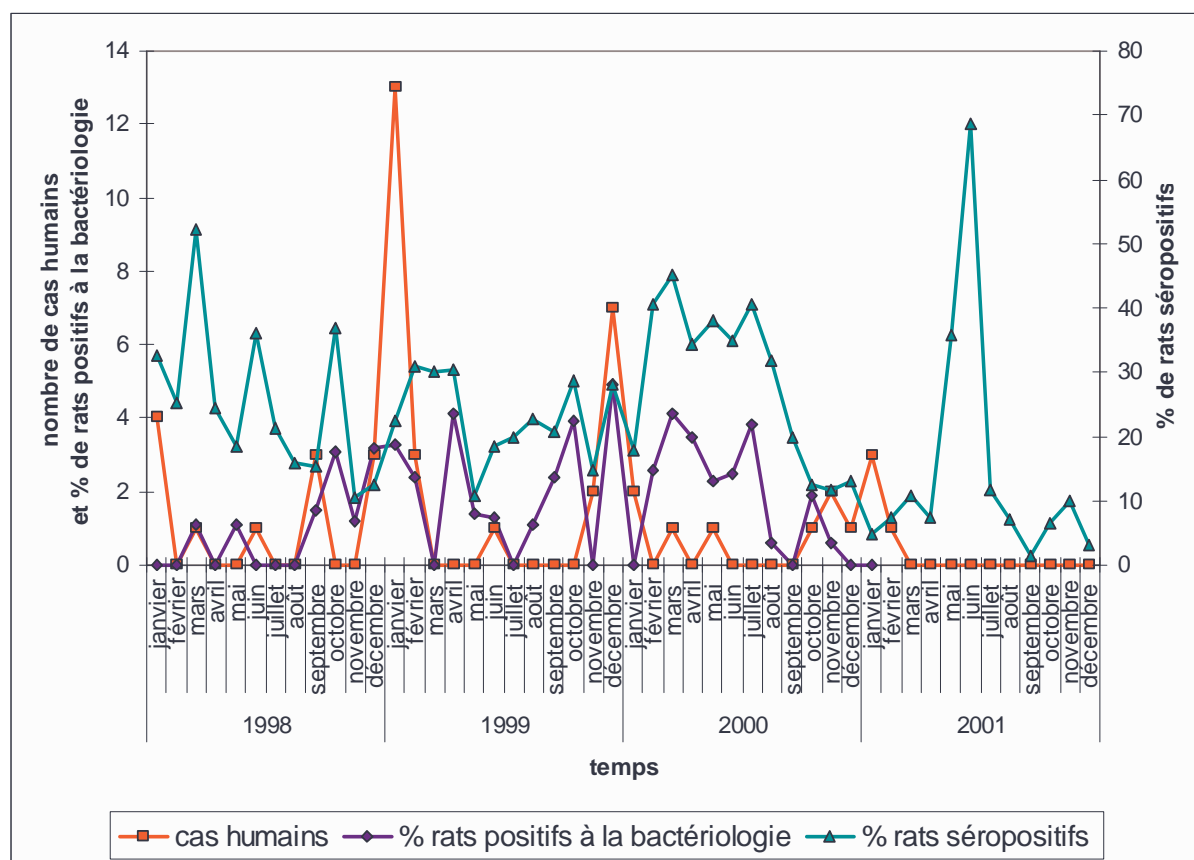
Figure 46 : Variations du nombre de cas humains, du nombre de captures de micromammifères et de l'index cheopis



3.2.3. Evolution du nombre de cas humains et de l'infection chez les rongeurs

La bactériologie sur les rats n'est plus réalisée à partir de mi-janvier. Le pourcentage d'infection des rats varie entre 0 et 5 %. Lorsque le pourcentage de rats infectés est nul, le nombre de cas humains est nul ou faible, mais l'inverse n'est pas vrai. Le pourcentage de rats séropositifs semble suivre le pourcentage de rats infectés, avec des valeurs plus élevées. Il présente un pic à près de 70 % en juin 2001 sans que cela ait d'effet sur le nombre de cas humains. Il est regrettable de ne pas avoir de données en bactériologie à cette période là (figure 47).

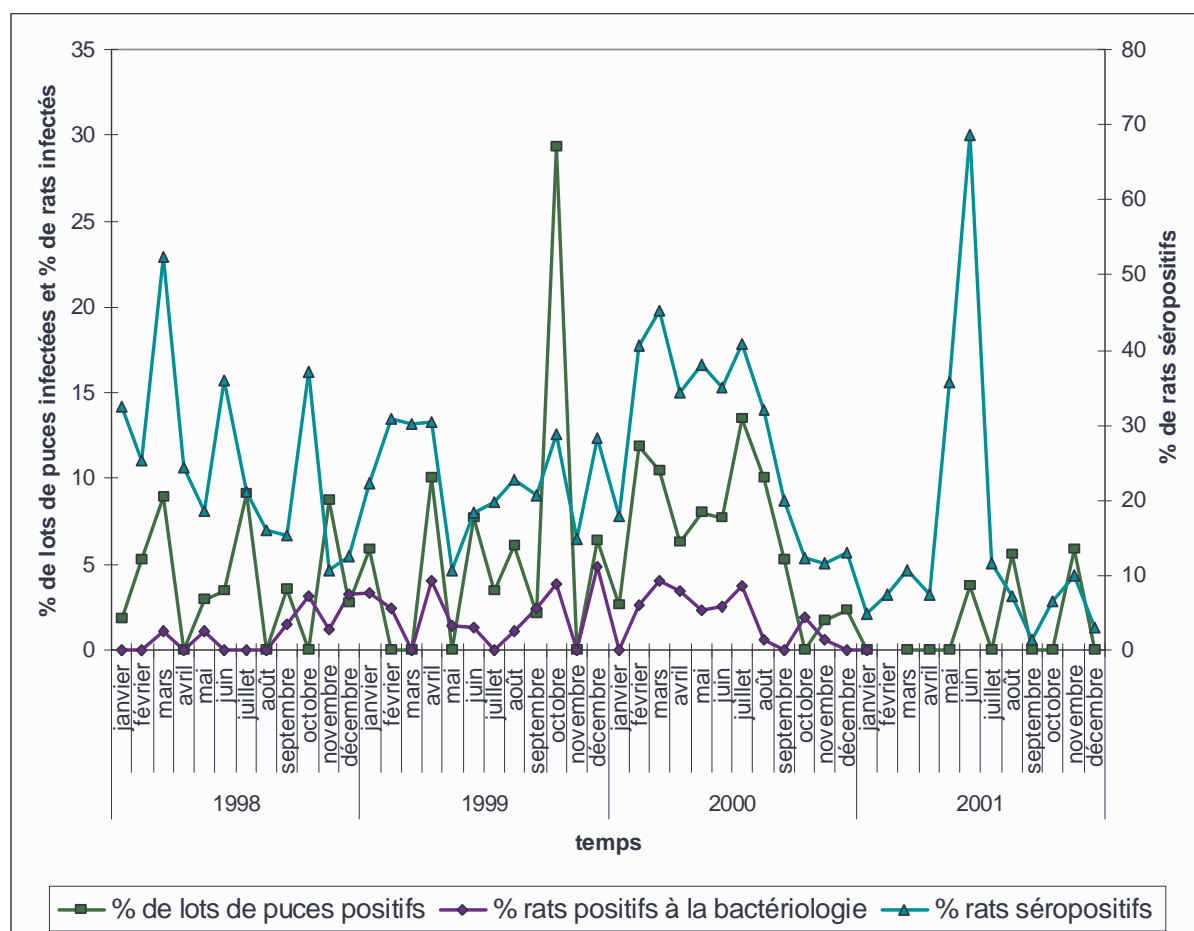
Figure 47 : Evolution du nombre de cas humains et des pourcentages de rats positifs à la bactériologie et à la sérologie



3.2.4. Evolution de l'infection chez les rats et leurs puces

Le pourcentage d'infection des lots de puces varie de 0 à 30 % (figure 48). Le plus souvent, les trois paramètres infection des rats, infections des puces et sérologie des rats semblent évoluer ensemble. Les pics d'infection des puces et des rats coïncident sauf en juillet et novembre 1998 où il y a un pic d'infection chez les puces mais pas chez les rats. Les pics d'infection des rats coïncident ou précèdent de peu les pics de séroprévalence.

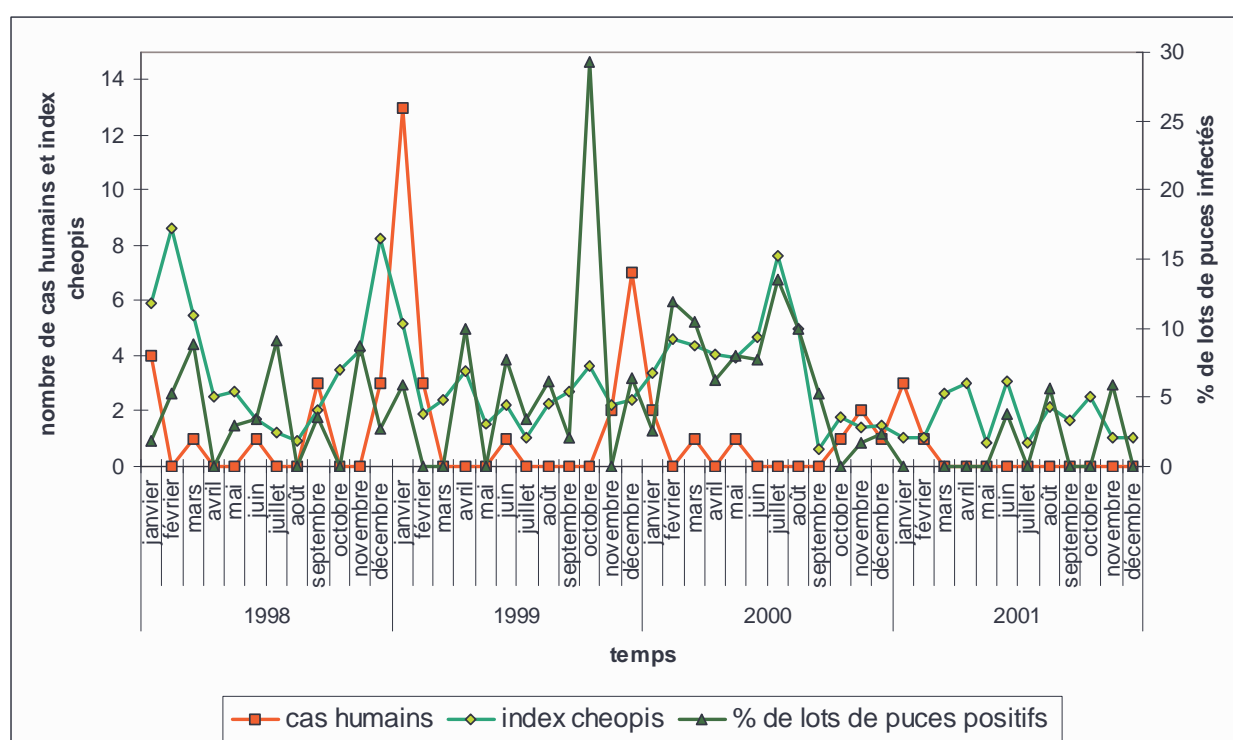
Figure 48 : Evolution du pourcentage de rats et de puces infectés et du pourcentage de rats séropositifs



3.2.5. Evolution du nombre de cas humains et de l'infection chez les puces

Le pourcentage d'infection des lots de puces ne semble pas influencer sur l'index cheopis (figure 49). Le pic d'infection des puces en octobre 1999 est suivi par une chute brutale en novembre (aucun lot de puce infecté). Parallèlement, le nombre des captures des deux espèces de rats chute en octobre (cf figures précédentes). Le pic de cas humains survient en décembre 1999. Le pic de cas humains de janvier 1999 ne semble pas être précédé d'une augmentation du pourcentage de puces infectées.

Figure 49 : Evolution du nombre de cas humains, de l'index cheopis et du pourcentage de lots de puces infectées



3.3. Evolutions des indicateurs de circulation de la peste en fonction des quartiers

Le tableau 54 synthétise les données concernant le niveau de circulation de la peste par quartier et par année.

Tableau 54 : Evolution des indicateurs de circulation de la peste en fonction des quartiers et des années

quartiers	années	Hommes		Rats				Puces		
		Nombre de cas humains	Prévalence annuelle (100000 hab.)	Nombre de captures	% de <i>R. norvegicus</i>	% de rats infectés	% de rats séropositifs	nb xc	Index cheopis	% de lots de puces infectées
Ampefiloha	1998	0	0	88	96	0	8	191	2,2	0
	1999	0	0	69	97	3,1	2,9	47	0,7	10
	2000	1	20,1	97	100	1,3	8,2	117	1,2	5
	2001	0	0	62	100	/	4,8	115	1,9	0
total Ampefiloha		1	5,0	316	98,1	1,3	6,3	470	1,5	3
Analakely	1998	0	0	378	99,7	0,8	7,7	350	0,9	0
	1999	0	0	456	99,8	0,8	2,0	189	0,4	0
	2000	2	30,4	359	100	0	5,0	49	0,1	0 (0/8)
	2001	0	0	108	100	/	1,9	38	0,4	0 (0/10)
total Analakely		2	7,6	1301	99,8	0,5	4,5	626	0,5	0
Andranomanalina	1998	2	19,8	132	93,2	2	28,8	957	7,3	7
	1999	1	9,9	135	100	2,9	21,5	309	2,3	8
	2000	0	0	138	100	1,8	15,2	654	4,7	3
	2001	0	0	73	100	/	4,1	221	3,0	0
total Andranomanalina		3	7,4	478	98,1	2,2	19	2141	4,5	5
Antohomadinika	1998	0	0	187	97,9	0,9	14,4	551	2,9	6
	1999	5	13,8	210	100	0,9	18,1	455	2,2	0
	2000	4	11,1	121	100	4,3	30,6	433	3,6	6
	2001	2	5,5	61	100	/	4,9	181	3,0	0
total Antohomadinika		11	7,6	579	99,3	1,9	18,1	1620	2,8	4
Tsenabe	1998	1	17,8	165	90,3	1,8	87,9	1491	9,0	6
	1999	3	53,5	224	98,7	3,2	91,5	1455	6,5	7
	2000	0	0	442	99,8	1,8	64,5	3018	6,8	9
	2001	0	0	333	100	/	18,6	518	1,6	1
total Tsenabe		4	17,8	1164	98,3	2,1	59,9	6482	5,6	6,9
Andravoahangy	1998	2	16,7	94	100	0	38,3	629	6,7	2
	1999	7	58,4	146	99,3	0	22,6	747	5,1	2
	2000	1	8,3	131	99,2	2,1	32,1	504	3,8	7
	2001	0	0	91	100	/	9,9	141	1,5	7
total Andravoahangy		10	20,9	462	99,6	0,7	26	2021	4,4	4,2
Andavamamba	1998	0	0	89	75	1,2	27,0	688	7,7	6
	1999	0	0	144	79,9	4,9	20,8	453	3,1	27
	2000	0	0	105	97,1	1,2	12,4	398	3,8	8
	2001	0	0	63	100	/	7,9	96	1,5	0
total Andavamamba		0	0	401	86,5	2,5	18	1635	4,1	11,3
Anosibe	1998	5	15,9	82	98	0	13	296	3,6	0
	1999	0	0	86	92	0	1	214	2,5	0
	2000	0	0	132	98,5	0	1,5	247	1,9	0
	2001	0	0	50	100	/	8	71	1,4	0 (0/9)
total Anosibe		5	4,0	350	96,9	0	5,2	828	2,4	0
Manjakaray	1998	2	9,3	73	81	0	18	124	1,7	0
	1999	10	46,6	44	68	0	5	59	1,3	0
	2000	0	0	70	100	3	9	245	3,5	3
	2001	2	9,3	47	100	/	11	39	0,8	0 (0/10)
total Manjakaray		14	16,3	234	88,0	1,1	11,1	467	2,0	1

3.4. Analyse de la corrélation entre les indicateurs humains, murins et pulicidiens de la peste dans les neuf quartiers

Le calcul des coefficients de corrélation entre les cas humains et les indicateurs de circulation de la peste chez les populations murines et pulicidiennes n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation puisque tous les coefficients sont proches de 0 (tableau 55).

Tableau 55 : Coefficients de corrélation entre le nombre de cas humains de peste et les indicateurs de circulation de la peste chez les populations murines et pulicidiennes

Corrélations entre le cas humains et différents facteurs	Coefficient de corrélation
nombre de <i>R. rattus</i>	0,06
nombre de <i>R. norvegicus</i>	0,18
pourcentage de <i>R. norvegicus</i>	-0,06
index cheopis	0,17
nombre de rats positifs à la bactériologie	0,27
% rats positifs à la bactériologie	0,24
nombre de rats séropositifs	0,07
% rats séropositifs	-0,01
nombre de lots de puces positifs	-0,03
% de lots de puces positifs	-0,04

Résumé :

résultats combinés de la surveillance humaine, murine et entomologique

Il y a eu 98 cas humains suspects de peste dont 50 cas confirmés ou probables dans les 9 quartiers de surveillance. Seul le quartier d'Andavamamba ne présente pas de cas confirmé ou probable de peste. La prévalence annuelle moyenne des cas confirmés ou probables dans les 9 quartiers est de 8,4 cas pour 100 000 habitants, ce qui est significativement supérieur à la prévalence dans la ville entière. A partir de 1999, la prévalence diminue comme dans le reste de la ville.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la survenue de cas humains et les indicateurs de circulation de la peste chez les populations murines et pulicidiennes.

DISCUSSION

1. Discussion sur les données issues de la surveillance humaine

1.1. Discussion sur la méthode de récolte des données

La peste est une maladie à déclaration obligatoire à Madagascar. Les données issues de la surveillance humaine sont donc les données officielles, elles sont censées être exhaustives. Madagascar fait partie des sept pays qui déclarent le plus de cas à l'OMS. Madagascar est aussi le seul pays à comptabiliser le nombre de cas de peste comme étant les cas confirmés ainsi que les cas probables, en cela nous voyons qu'il ne cherche pas à diminuer l'importance de la maladie.

Il s'est aussi doté récemment de techniques de diagnostic très performantes : le test ELISA et le test bandelette de détection de l'antigène. Le test bandelette a été distribué dans les services de santé dans les provinces, il est très simple et très pratique à utiliser sur le terrain. Utilisé en complément de la bactériologie lors d'une étude rétrospective, il a permis de montrer que 27,3 % des prélèvements négatifs à la bactériologie étaient en réalité positifs (Chanteau, S. *et al.*, 2000b). L'institut Pasteur de Madagascar effectue aussi des enquêtes sérologiques rétrospectives afin de d'identifier le maximum de cas de peste, même les cas dits « asymptomatiques » (Leroy, F., 1997). Nous voyons que des efforts sont faits afin d'assurer la plus grande exhaustivité possible dans le recensement des cas de peste.

Néanmoins, nous savons que tous les cas de peste ne sont pas déclarés. D'autres enquêtes ont fait part de la sous déclaration des cas de peste à Madagascar comme par exemple l'enquête menée par Leroy en 1997, qui a montré que le taux d'incidence déclaré était 6 fois moins élevé que la séroprévalence trouvée. Ceci est lié d'une part à la non déclaration des cas de peste asymptomatiques et à la non déclaration de certains cas de peste. Les cas de non déclaration surviennent lorsque les malades ne consultent pas de médecin (auto-médication ou absence de traitement) et vraisemblablement par peur des conséquences d'une déclaration. Les mesures prises autrefois pour lutter contre la peste (destruction des maisons infectées par le feu...) restent sans doute gravées dans les mémoires et n'incitaient pas à la déclaration. De plus, les mesures actuelles en place lors de décès ne sont pas bien perçues par la population puisque

le défunt doit être enterré dans un caveau municipal et laissé pendant une période d'un an minimum. Vu l'importance des pratiques rituelles organisées autour des défunts, (notamment le « famadihana » ou exhumation) et vu l'importance du retour des morts dans le tombeau familial, il est certain que certains décès suspects ne sont pas déclarés. Le seul moyen de pallier à cela consiste à encadrer les rites funéraires par des équipes formées, de façon à ce que les rites puissent avoir lieu, mais sans risque de transmission de la peste, comme cela a été organisé aux Comores lors d'épidémies de choléra.

Néanmoins, ce réseau permet d'évaluer le nombre de cas de peste humaine à Madagascar. Il sous estime sans doute les cas de peste malgré tous les efforts entrepris pour être exhaustif, mais permet de montrer l'évolution de nombre de cas de peste dans le pays. Il permet donc d'atteindre les objectifs fixés : décrire et suivre l'évolution de l'incidence de la peste humaine à Antananarivo entre 1998 et 2001.

1.2. Discussion sur le traitement des données

Notre étude aurait pu être plus précise d'un point de vue démographique. Nous n'avions accès qu'à une enquête réalisée en 1999 par M. Lamoure (Bureau de développement d'Antananarivo). Nous avons ainsi sans doute légèrement sous-estimé l'incidence en 1998 et sur-estimé l'incidence en 2000 et 2001 puisque la population d'Antananarivo est en croissance. Ce biais n'est cependant pas très fort.

Plus préoccupantes sont les incertitudes liées au référencement géographique des données dans les fiches de déclaration. Les cartes présentées ont été réalisées à partir de données référencées par le Dr Isabelle Jeanne au cours de plusieurs années de travail à l'Institut Pasteur de Madagascar. Ce travail a été particulièrement difficile car les quartiers de la ville d'Antananarivo ont de nombreux noms, et que parfois plusieurs quartiers différents ont le même nom. Les différences entre les quartiers et les sous quartiers ne sont pas toujours clairement établies. Les fonds de carte fournis peuvent être considérés comme exacts, cependant, les données remplies dans les fiches de déclaration sont, elles, sujettes à caution, en raison des nombreux noms des quartiers. Ainsi certains quartiers ou sous quartiers ont dû être regroupés et un quartier, Tsarohanonenana, n'a pas pu être situé sur les cartes. Pour pallier ces problèmes, il faudrait qu'une liste de noms de quartiers soit établie, et que les déclarations tiennent compte de cette liste.

Nous n'avons pas comparé les résultats obtenus entre les différentes méthodes de diagnostic, cela n'étant pas un de nos objectifs, et cela ayant déjà fait l'objet d'autres études (Chanteau, S. *et al.*, 1998a). Le fait d'avoir plusieurs méthodes de diagnostic est un atout pour le réseau puisqu'elles permettent de compléter les résultats obtenus grâce à la bactériologie. Cependant, le fait de ne pas utiliser les mêmes méthodes de diagnostic (type de prélèvement et tests mis en œuvre) pour chaque suspicion constitue un biais puisque chaque cas n'a pas la même probabilité d'être détecté. La bactériologie reste la méthode de référence, elle permet d'isoler, d'étudier et de conserver les souches. C'est ainsi que des souches

résistantes aux antibiotiques ont été mises en évidence (Galimand, M. *et al.*, 1997 et Guiyoule, A. *et al.*, 2001). Mais le fait d'avoir plusieurs méthodes de diagnostic rend plus complexe le calcul de l'incidence réelle. Ceci est d'autant plus vrai que la sensibilité du test ELISA de détection de l'antigène F1 dépend du prélèvement effectué. Ne disposant pas de toutes les informations nécessaires et compte tenu de la complexité de la situation, nous n'avons présenté que les incidences apparentes.

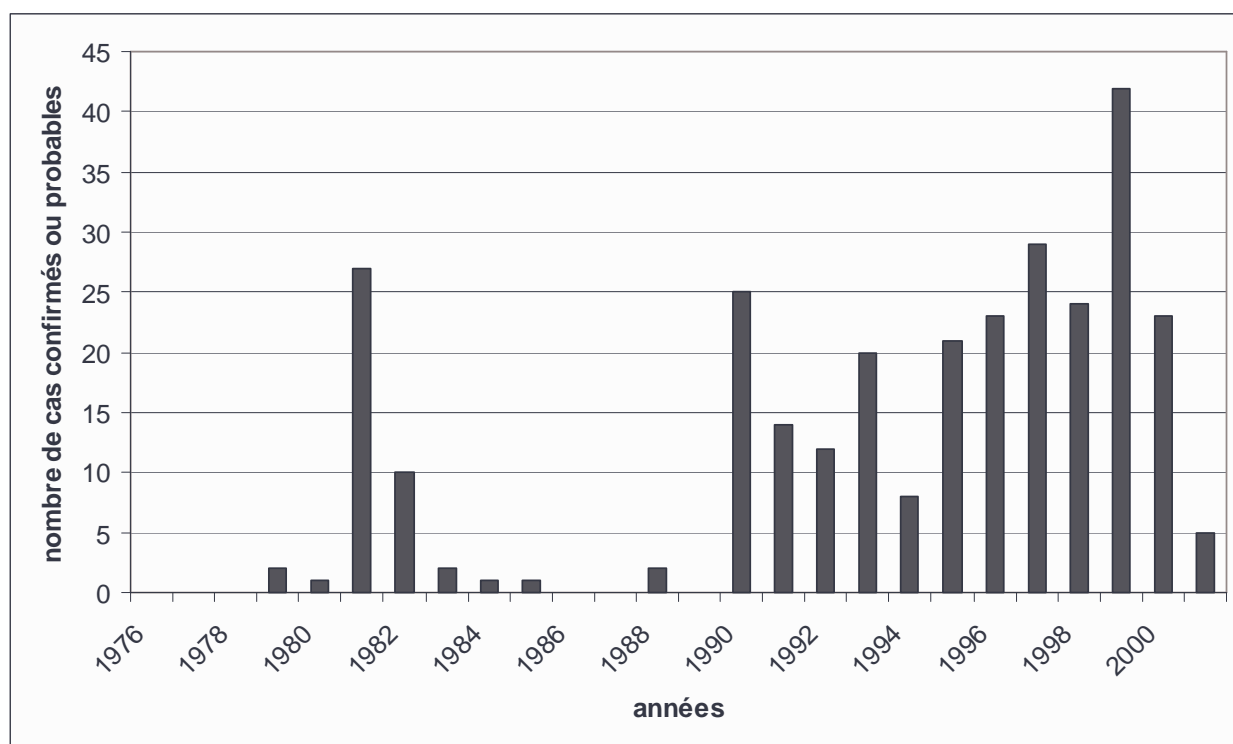
1.3. Discussion sur les résultats

1.3.1. Evolution temporelle et spatiale de la peste à Antananarivo

➤ Evolution temporelle

Nos résultats font état d'une augmentation significative du nombre de cas confirmés et probables survenus à Antananarivo entre 1998 et 1999, (sans que nous ayons mis en évidence une augmentation significative du nombre de suspects) et d'une diminution significative du nombre de suspects et de cas d'année en année entre 1999 et 2001. Cela montre qu'après une recrudescence de la peste dans la capitale dans les années 1990, recrudescence qui atteint son paroxysme en 1999, il y a une chute brutale en 2001 (figure 50).

Figure 50 : Evolution du nombre de cas de peste confirmés ou probables dans la ville d'Antananarivo entre 1976 et 2001



Nous pouvons nous interroger sur les raisons de cette chute, s'agit-il d'une sous-déclaration brutale du nombre de déclarations, de l'évolution cyclique de la peste, et/ou d'une diminution de circulation du bacille dans la capitale ? A priori, aucune raison apparente n'étaye la première hypothèse même si le nombre de suspicions a également chuté. Historiquement, la peste frappe de façon cyclique, resurgissant après des années de silence, comme ce fut le cas à Mahajanga en 1991 par exemple. Les raisons de la cyclicité de la peste ne sont pas élucidées, elles dépendent de la dynamique de population de réservoirs et des vecteurs et du niveau de circulation du bacille dans ces populations. Ces dynamiques sont complexes, il y a des interactions avec des paramètres environnementaux (climat, habitat, abondance de nourriture...), ces interactions variant selon les espèces de réservoirs et de vecteurs en cause (Gubler, D. J. *et al.*, 2001). A cette dynamique vient se greffer le niveau de circulation du bacille. La deuxième partie de notre travail, sur les données murines et pulicidiennes, est en faveur d'une modification du schéma épidémiologique en place et d'une diminution du niveau de circulation du bacille. Cette diminution pourrait être liée à des facteurs naturels affectant la dynamique des populations (climat, sélection naturelle), à une meilleure efficacité de la lutte et/ou à un assainissement de la ville. L'hypothèse d'une modification des souches de *Y. pestis* circulants ne peut pas être écartée, cependant, à notre connaissance, il n'a pas été décrit de variations du pouvoir pathogène entre souches pour *Y. pestis*.

Comme il a été observé lors d'autres études, la peste a une incidence saisonnière : sur les Hauts-Plateaux les cas surviennent entre septembre et avril, pendant la saison chaude et humide (Chanteau, S. *et al.*, 1998b). Seuls trois cas confirmés ou probables sont survenus hors de la saison pesteuse au cours des quatre années. La saisonnalité de la peste pourrait être liée à la dynamique des populations de rats et de puces, ainsi qu'aux conditions de survie du bacille.

Afin de mieux comprendre la cyclicité et la saisonnalité de la peste, il paraît donc indispensable d'associer des données météorologiques dans les enquêtes qui sont menées et de poursuivre les travaux concernant la dynamique des populations murines.

➤ Evolution spatiale

La peste sévit dans les 6 arrondissements de la ville, les premier et troisième arrondissements étant les plus touchés. Parmi les 32 quartiers atteints, 21 quartiers n'ont été atteints qu'une seule année (66 %) et ne présentent que 1 à 3 cas de peste. Ces quartiers sont donc touchés de façon sporadique. Aucun quartier n'est atteint durant les quatre années. Trois quartiers sont touchés pendant trois années : Andravoahangy, Antohomadinika et Manjakaray. Les trois quartiers qui ont une incidence annuelle moyenne (pour les 4 années) supérieure à 20 cas pour 100 000 habitants sont Ankadifotsy, Ambalavao Isotry et Andravoahangy. En classant les quartiers par ordre décroissant d'incidence, les 9 quartiers où ont lieu la surveillance murine arrivent en 3, 4, 5^e place (Andravoahangy, Tsenabe Isotry, et Manjakaray) puis en 9, 10 et 11^e place (Analakely, Antohomadinika, Andranomanalina). Ampefiloha et Anosibe sont à la 18 et 21 place, et le quartier

d'Andavamamba ne figure pas parmi les quartiers atteints. Il serait intéressant d'étudier des données humaines de 1990 à nos jours pour vérifier la pertinence des choix des quartiers de surveillance de la peste dans les populations murines et pulicidiennes. Les quartiers d'Analakely, d'Antohomadinika et d'Andavamamba ne paraissent pas être des quartiers de choix si le but est de surveiller les quartiers les plus à risque de cas humains.

Un système d'information géographique a été constitué pour la communauté urbaine d'Antananarivo, en 2001 afin de déterminer des zones à risque de problèmes sanitaires (Randremanana, R.V. *et al.*, 2001). Pour déterminer le niveau de risque (score variant de 1 à 5), plusieurs facteurs ont été pris en compte : le pourcentage de surface inondable, le nombre de bacs à ordures, le nombre de bornes fontaines et le nombre de médecins pour 10 000 habitants. En prenant en compte la moyenne de l'incidence annuelle par quartier pour les 4 années confondues, aucun des quartiers présentant une incidence supérieure ou égale à 15 cas pour 100 000 habitants ne fait partie des quartiers dont le score de risque est maximal (score 5). Ces quartiers ont toutefois un score élevé (3 ou 4) sauf un, le Tsenabe Isotry, qui a un score de 1. Ces scores reflètent un niveau de risque global, non spécifique pour une maladie. Dans le cas de la peste, le nombre de bornes fontaines ne paraît pas être à priori un élément déterminant. Le nombre de bacs à ordures pour 10 000 habitants pourrait par contre être un élément déterminant puisque les quartiers avec peu de bacs à ordures sont susceptibles d'offrir plus de nourriture aux rats. Il serait intéressant d'appliquer ce SIG aux données de surveillance de la peste pour regarder s'il y a des corrélations entre les quartiers les plus atteints et le score de risque ou certains paramètres permettant d'établir ce score. Il serait aussi très intéressant de corréler les données issues de la surveillance murine et entomologique avec ces paramètres.

➤ Evolution spatiale et temporelle

La peste augmente en nombre de cas en 1999, mais elle ne s'étend pas d'un point de vu spatial, elle touche 15 quartiers en 1999 alors que 16 quartiers étaient touchés en 1998. L'incidence au sein des quartiers atteints augmente de façon significative en 1999. Par contre, la régression de la peste entre 1999 et 2000 s'effectue dans deux dimensions : il y a une régression spatiale, le nombre de quartiers atteints diminue, et, au sein de cas quartiers, il y a une chute de l'incidence annuelle des quartiers atteints. En 2001, l'incidence de la peste dans la ville d'Antananarivo est significativement plus faible que les autres années. Seulement 3 quartiers sont atteints, mais deux d'entre eux sont des quartiers très peuplés (Manjakaray et Antohomadinika), ce qui explique que nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de moyenne de l'incidence dans l'ensemble des quartiers atteints entre l'année 2000 et l'année 2001.

1.3.2. Description de la population des cas

➤ Sexe des cas

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence de différence significative de répartition des cas selon le sexe contrairement à plusieurs autres études réalisées à Madagascar qui mettent en évidence que les sujets de sexe masculin sont plus fréquemment atteints que ceux de sexe féminin (Chanteau, S. *et al.*, 2000b ; Migliani, R. *et al.*, 2001 ; Boisier *et al.*, 2002). Ces études portent sur l'ensemble du pays, sur une zone rurale, et sur la ville de Mahajanga. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les facteurs de risque ne sont pas les mêmes dans la capitale, mais le plus vraisemblable est que notre étude ne comporte pas assez de sujets, et que nous ne pouvons pas conclure quant à l'existence d'une différence de répartition selon le sexe dans la capitale.

➤ Age des cas

Les sujets atteints sont jeunes, la moyenne d'âge étant de 17,2 ans. Une étude réalisée sur les cas humains survenus entre 1996 et 1998 à Madagascar (Chanteau, S. *et al.*, 2000b) montre que la peste atteint surtout les sujets de moins de vingt ans. Dans notre étude, la classe d'âge la plus atteinte est la classe des 16-30 ans. Nous ne disposons pas de la structure par âge de la population malgache pour comparer la répartition des cas par classe d'âge. Nous savons juste que la population malgache est jeune (55 % de la population a moins de 19 ans d'après les statistiques du Ministère de la population, de la condition féminine et de l'enfance, 2002), comme dans beaucoup de pays en voie de développement. Les femmes de plus de 65 ans représentent 2,9 % des femmes, celles de moins de 15 ans représentent 43 % des femmes (enquête réalisée par M. Lamoure, 1999).

➤ Forme clinique

Comme dans les autres enquêtes réalisées à Madagascar, la forme bubonique est la forme la plus fréquente (95 % des cas) (Chanteau, S. *et al.*, 2000b ; Migliani, R. *et al.*, 2001 ; Boisier, P. *et al.*, 2002).

➤ Statut des malades

La létalité est de 16 % parmi les cas confirmés ou probables, ce qui n'est pas significativement différent de la létalité moyenne nationale (20 %, 184/917) entre 1996 et 1998 (Chanteau, S. *et al.*, 2000b). Nous n'avons pas observé de différence significative selon la forme clinique, alors que la létalité est d'habitude plus élevée lors de peste pulmonaire. Par contre il y a des différences significatives de répartition des décès selon les classes d'âge : il y a plus de décès parmi les

personnes de plus de 45 ans que parmi les sujets de moins de 30 ans. Il y a aussi significativement plus de décès parmi les 30-45 ans que parmi les 0-30 ans. Le pronostic semble d'autant plus sombre que la personne est âgée. Nous ne disposons pas de la structure par âge de la population malgache, mais nous savons que l'espérance de vie est d'environ 50 ans. Les personnes de plus de 45 ans sont donc des personnes plus vulnérables.

➤ Présence de rats morts

86,2 % des suspects déclarent avoir vu des rats morts dans les 15 jours précédant les symptômes. Ce chiffre est étonnant, voire alarmant, compte tenu du fait qu'il n'y a pas eu d'épizootie murine signalée dans la capitale. Parmi les mesures de lutte mises en place par le Programme national de lutte contre la peste, il y a des mesures prévues pour informer les populations qu'une augmentation de la mortalité murine a une valeur de signal d'alarme. La population doit alors avertir les autorités afin qu'elles mettent en place des mesures de surveillance et de lutte. Les rats morts doivent être portés à l'Institut Pasteur de Madagascar afin d'être testés pour voir s'ils sont porteurs du bacille. Nous constatons que la population ne participe pas à ces mesures de lutte collective puisque aucun cas de mortalité murine n'a été signalé. Enfin, lors des épidémies de peste à Mahajanga entre 1995 et 1998, des épizooties avaient été constatées, mais seulement 56,9 % des cas confirmés ou probables déclaraient avoir vu des rats morts autour de leur habitation (Boisier, P. *et al.*, 2002). A Antananarivo, les suspects ont donc vu plus souvent des rats morts qu'à Mahajanga, sans que la population ait déclaré avoir vu d'épizootie. Les mesures d'Information-éducation-communication doivent être renforcées afin de sensibiliser les gens sur l'importance de la notification d'épizootie.

La présence de rats morts semble être un facteur lié au risque puisqu'il y a plus de cas parmi les suspects en ayant vu. Cela semble d'ailleurs assez logique. Le lieu de gisement des rats morts ne semble par contre pas être associé au risque. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence de forme clinique en présence de rats morts, alors qu'on aurait pu s'attendre à voir plus de formes buboniques.

➤ Notification de voyages

Les informations concernant les voyages semblent être assez peu fiables au vu des réponses obtenues. L'interprétation du terme « voyage » est très variable. Certaines personnes citent des voyages dans les provinces, mais d'autres citent des quartiers d'Antananarivo. Doit-on considérer cela comme un « voyage » ? Il est vraisemblable que beaucoup plus de gens auraient signalé avoir été dans d'autres quartiers que leur quartier d'habitation si la question avait été formulée différemment. Il s'agit donc d'un biais d'observation dû au questionnaire et aux médecins. Ces données peuvent néanmoins s'avérer utiles lors d'études rétrospectives visant à retracer l'origine d'une épidémie, comme lorsque Coulanges (1989) a retracé l'histoire de la peste à Antananarivo de 1921 à 1979.

Les quatorze cas positifs qui déclarent avoir effectué un voyage s'étaient déplacés dans dix quartiers différents. Parmi eux, deux cas avaient voyagé dans un quartier infecté au moment de leur voyage. Le premier, vivant à Antanimena, a été malade le 23 décembre 1999 et déclare avoir été à Andravoahangy dans les quinze jours précédents, alors que 3 cas sont diagnostiqués dans ce quartier le 13 novembre, le 19 décembre et le 23 décembre. Le deuxième, vivant à 67 Hectares, ayant voyagé à Andravoahangy et a été malade peu de temps après, le 3 janvier 2000. Ces deux cas pourraient avoir contracté la peste à Andravoahangy mais nous n'avons pas de moyen de le vérifier.

De même, il se pourrait aussi que les douze autres cas positifs aient également contracté la maladie dans un autre quartier que leur quartier d'habitation, mais là encore nous n'avons pas de moyens de vérifier.

Ces informations concernant les voyages posent donc la question de la validité de la distinction entre quartiers infectés et quartiers non infectés, puisque nous ne disposons pas d'informations assez précises pour conclure quant au lieu de contamination (combien de temps a duré le voyage, dates exactes...). Ceci est un problème récurrent dans nombreuses études épidémiologiques.

2. Discussion sur les données issues de la surveillance murine et entomologique

2.1. Discussions sur la méthode de récolte des données

2.1.1. Adéquation entre la méthode et les objectifs

Le réseau de surveillance des populations murine et pulicidienne dans neuf quartiers d'Antananarivo est un réseau intégré. L'objectif premier de ce réseau est de détecter, dans ces quartiers jugés à risque, les périodes où l'index pulicidien est élevé et/ou le niveau de circulation du bacille chez les rats ou chez les puces est élevé afin de mettre en place des mesures de désinsectisations (éventuellement suivies de dératisations) de manière à prévenir l'apparition de cas humains. L'information récoltée et analysée ici ne constitue donc pas l'objectif premier du réseau. Cela explique que la méthode de récolte des données n'est pas adaptée à leur analyse ultérieure. Ici, aucun objectif n'avait été défini préalablement à la récolte des données, cela est évidemment le plus grave défaut de cette analyse. Ces données n'avaient ainsi jamais été analysées. Il est néanmoins possible de dégager des tendances dans l'évolution des populations murines et pulicidiennes et d'estimer et de suivre la prévalence de l'infection par *Y. pestis* dans ces populations,

et ce dans neuf quartiers de la ville, entre 1998 et 2001, ce qui correspond aux objectifs déterminés postérieurement à la récolte des données.

Les données récoltées sont complexes et très nombreuses. En fait, toutes les données récoltées et notées sur des fiches lors de l'autopsie des micromammifères ne sont pas saisies. Ainsi, lors de l'autopsie d'une ratte, le nombre de cicatrices utérines, indiquant le nombre de gestations, est relevé. La présence d'hépatomégalie ou de splénomégalie est aussi notée, tout comme la présence d'abcès, d'hémorragie interne (qui peut être due à l'emploi de raticides) et toute lésion présente sur les poumons, reins, cerveau... Ces données constituent une mine d'informations non utilisées et qui ne correspondent à aucun objectif précis de surveillance. Ces données ne sont pourtant pas sans intérêt, elles pourraient servir à concevoir des modèles de dynamique des populations. Mais il faudrait se fixer des objectifs détaillés et définir les données à relever et celles qui sont inutiles.

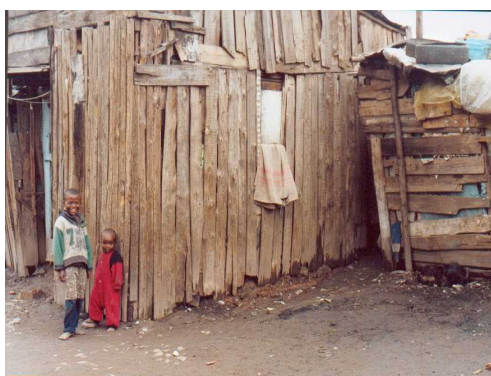
Nous nous sommes volontairement limités aux données récoltées entre 1998 et 2001. Les modalités de surveillance avant 1998 ne permettaient pas de comparer ces données avec celles issues de la surveillance après 1998. Nous n'avons pas pris en compte les données de début 2002, car la survenue d'événements politiques dans l'île a perturbé la surveillance de la peste.

2.1.2. Choix des quartiers et des lieux de piégeages

L'important dans une étude descriptive est d'avoir un échantillon représentatif. Les neuf quartiers ont été choisis pour des raisons spécifiques (quartiers où la prévalence humaine était élevée ces dix dernières années) et non tirés au sort. Ainsi, nous ne sommes représentatifs que de ces neuf quartiers et non de la ville entière. Cela est regrettable car cela limite l'intérêt de l'étude. Nous ne pouvons conclure sur les variations des populations murines et pulicidiennes que dans ces quartiers qui ont la particularité d'avoir subi des épisodes de peste répétés, ce qui a sans doute influé sur la structure des populations murines. Il serait intéressant de réaliser une enquête analytique permettant de comparer les quartiers présentant des cas de peste humaine avec des quartiers indemnes de peste humaine. L'objectif n'était pas de comparer ces quartiers, mais il paraît difficile de décrire l'évolution dans l'ensemble des neuf quartiers sans regarder s'il y a un effet de quartier. Les quartiers sont différents (présence ou absence de marché, densité humaine, niveau d'hygiène, pourcentage de surface inondée en saison des pluies...), mais nous n'avons pas de paramètres mesurés pour les comparer. Il serait intéressant d'étudier les facteurs liés à l'environnement qui sont susceptibles de faire varier la densité de capture.

De plus, les lieux de piégeages au sein de ces quartiers n'ont pas été déterminés au hasard. Les nasses doivent être déposées dans des lieux fermés, privés, afin qu'elles ne soient pas volées. Nous n'avons pas réussi à savoir comment ont été choisis les lieux exacts où sont déposées les nasses, l'accord des propriétaires des lieux a semble-t-il été la première condition. Dans les quartiers

sans marché, les nasses sont déposées dans les maisons des particuliers. Le lieu exact varie d'une maison à l'autre, certaines maisons ayant plusieurs nasses. Certaines nasses sont posées dans des lieux de stockage de denrées dans les quartiers qui ont des marchés : au Tsenabe Isotry, et pour certaines nasses posées à Analakely et à Andravoahangy. A Anosibe, les nasses sont posées dans des maisons de particuliers dans la rue qui fait face au marché. Les lieux de dépôt des nasses ne sont donc pas équivalents d'un quartier à l'autre (photographies 4 à 8). Les nasses sont numérotées, et le lieu exact de dépôt est connu et invariable, mais ces données ne sont pas saisies lorsque les données sur les rats sont relevées, donc nous ne pouvons travailler que sur le quartier de provenance des rats. Ces variations de lieux de dépôt des nasses rendent impossible toute hypothèse d'explication de différences entre quartiers. Mais, les nasses étant déposées au même endroit tous les mois, il est possible de voir les variations temporelles des captures. Les maisons présentent des paramètres qui varient et qui influent sur les captures telles que la quantité de nourriture disponible pour les rats, la facilité d'accès, la présence ou non d'un chat, l'état du bâtiment, le type de matériaux de construction... Ces variations inter-lieux de captures n'empêchent pas de suivre les variations temporelles à l'échelle du quartier.



Photographie 4 : Quartier d'Ampefiloha
(photographie H. Guis)



Photographie 5 : Quartier d'Ampefiloha
(photographie H. Guis)



Photographies 6 et 7 : Quartier d'Analakely : lieu de restauration
(photographie H. Guis)



Photographie 8 : Quartier du Tsenabe Isotry : stockage de poisson séché
(photographie H. Guis)

2.1.3. Choix des techniques de diagnostic de la peste

Plusieurs techniques de diagnostic ont été mises en œuvre : la bactériologie et la sérologie chez les micromammifères et la bactériologie chez les puces. Cela permet d'augmenter les chances de détecter la circulation du bacille dans ces deux populations.

La bactériologie présente des limites (cf 2.1.4.1.) et reste une technique lourde à mettre en œuvre (culture et inoculation à deux souris). Ainsi il fut décidé de ne conserver que la sérologie. Nous perdons là sans doute quelques chances de détecter des rats positifs. Cependant la proportion de rats positifs à la bactériologie mais négatifs à la sérologie reste très faible (0,8 % des rats).

Le profil sérologique chez les rats n'est pas encore complètement déterminé. Même si le temps de persistance des anticorps dépend de l'intensité de l'infection et n'est pas véritablement connu, la sérologie permet d'évaluer le niveau de circulation du bacille. Une étude non publiée, réalisée par Dromigny en 1997 montre que le taux d'anticorps de *R. rattus* et *R. norvegicus* décroît significativement en 2 à 3 semaines après inoculation de trois bacilles virulents. Chez 7 survivants d'un groupe de 11 *R. norvegicus* préalablement vaccinés par le vaccin EV et infectés 15 jours plus tard par 1 million de bacilles virulents, des taux élevés d'anticorps ($DO > 2,000$) ont été retrouvés jusqu'à 90 jours après l'infection. La sérologie reste un bon indicateur de la circulation du bacille chez les populations de rats.

2.1.4. Biais non pris en compte

2.1.4.1. Biais majeurs

Du fait de l'absence d'objectifs définis préalablement à la récolte des données, l'étude présente de nombreux biais. Nous avons déjà présenté les biais liés aux lieux et quartiers de piégeages.

➤ Biais liés aux opérations de désinsectisations et de dératisations

Un autre biais important est l'absence de prise en compte des campagnes de désinsectisations et de dératisations dans les quartiers. Ces campagnes sont organisées dès que l'index pulicidien dépasse la valeur seuil de 5 puces par rat dans un quartier, ou lorsque le taux de circulation du bacille dans les populations murines et pulicidiennes devient trop important. Lors de toute suspicion de peste

humaine, une désinsectisation focalisée doit avoir lieu dans et autour du domicile du cas suspect (périmètre de 500 mètres autour du domicile). Elles sont organisées par le Bureau Municipal d'Hygiène d'Antananarivo, les Services de santé de district et le Ministère de la Santé. Normalement, les données concernant les désinsectisations et dératisations dans chaque quartier sont relevées sur des fiches tous les mois. Ces fiches ne sont pas saisies mais stockées à l'Institut Pasteur de Madagascar.

Sur les 4 années de surveillance, 388 fiches ont été remplies (au lieu de 432 prévues, soit 90 %) faisant état de 26 opérations de désinsectisation et 13 opérations de dératisation. Ces opérations durent le plus souvent un jour, mais certaines opérations de désinsectisations durent 2 jours et certaines opérations de dératisations durent une semaine. En tout il y a eu 39 jours de désinsectisations et 15 jours de dératisations. Deux quartiers n'ont eu aucune campagne de désinsectisation et de dératisation : Andravoahangy et Anosibe. Cinq opérations de dératisations n'ont pas été précédées d'opération de désinsectisations. Sur les 4 années de surveillance, il y a eu 98 cas suspects de peste dans les 9 quartiers, donc il y aurait dû y avoir au moins 98 opérations de désinsectisations. Le protocole prévu n'est donc pas appliqué, ou bien les opérations ne sont pas relevées sur les fiches. Il paraît difficile de se fier à cette information. En outre, l'adresse exacte des désinsectisations n'est pas toujours fournie et, plus généralement, il est très difficile de situer les adresses à Antananarivo (les adresses ne sont pas basées sur des noms de rues mais sur des numéros de lots ne figurant pas sur les cartes de la ville). Il n'est donc pas possible de savoir si certaines de ces campagnes ont eu lieu à proximité des lieux de captures.

➤ Biais liés au piégeage

L'échantillonnage se fait par piégeage grâce à des nasses à captures multiples. Le fait même de piéger les rats induit un biais car seuls les rats en assez bonne forme pour avoir un comportement d'exploration et de recherche de nourriture pourront être piégés. Les rats en phase de bactériémie ont donc peu de chances d'être capturés. Cette sous-estimation de la prévalence de l'infection par la bactériologie effectuée sur les rats est une des raisons justifiant les deux autres types de surveillance (sérologique des rats et bactériologique des puces). Ce biais là est inévitable.

2.1.4.2. Biais d'importance non déterminée

➤ Biais liés à la fréquence de piégeage

Dans huit des neuf quartiers, les piégeages ont lieu une fois par mois. Dans le Tsenabe Isotry les piégeages ont lieu toutes les semaines, même si globalement le même nombre de nasse est posé chaque mois, cette différence de fréquence de piégeage induit peut être un biais sur le nombre de captures. En piégeant de façon hebdomadaire, le nombre de captures pourrait moins varier que lors de piégeages mensuels : les piégeages hebdomadaires sont sans doute moins soumis aux variations liées aux facteurs climatiques (pluie...) par exemple. Il faudrait faire une étude comparative en un même lieu, pour voir si ce biais est important ou non.

➤ Biais d'accoutumance aux pièges

Le phénomène d'accoutumance et d'évitement des pièges existe sans doute lors de piégeages de rongeurs puisqu'il est déconseillé de piéger des rats en continu, cela s'avère inefficace au bout d'un certain temps. Ici, le fait de ne piéger que trois jours par semaine, une semaine par mois (dans 8 quartiers) doit diminuer le phénomène d'accoutumance aux pièges.

2.1.4.3. Biais mineurs

➤ Biais liés à la différence d'appâts utilisés dans les pièges

A Analakely, certaines nasses sont déposées dans un hall comportant de nombreux étals de restauration de rue. Les rats ont accès à beaucoup de nourriture donc appâts habituels (oignons...) sont remplacés par des appâts plus rares (ananas...). L'effet de cette différence d'appât peut être perceptible. Mais l'effet des biais de sélection des lieux de captures est largement plus important que ce biais-là.

2.2. Discussion sur le traitement des données

Le traitement des données en analyse univariée est laborieux et les analyses présentent de très nombreux facteurs de confusions potentiels. Cependant, les régressions logistiques réalisées sur les variables relatives à la transmission de la peste (résultats bactériologiques et/ou sérologiques des rats et des puces) permettent de clarifier le rôle de ces variables et d'éviter certains facteurs de confusions.

Nous n'avons pas d'estimation de la population murine de la ville d'Antananarivo. Il faudrait pour cela utiliser la technique de capture-recapture qui consiste à piéger des animaux, les marquer et les relâcher, puis re-effectuer des piégeages et regarder quelle proportion de rats ont été re-piégés. Il y a aussi des études qui permettent d'affiner cette technique en prenant en compte le fait qu'un rat qui s'est fait piéger une fois a sans doute moins de chance de se faire piéger une deuxième fois, notamment via l'utilisation de modèles log-linéaires tenant compte de dépendances entre les captures.

2.3. Discussion des résultats

2.3.1. Espèces capturées

➤ Rôle de *Suncus murinus*

Trois espèces de micromammifères ont été capturées. Elles participent toutes les trois au cycle pesteux à Madagascar. La musaraigne *Suncus murinus* n'a été impliquée dans le cycle pesteux qu'à Mahajanga où elle constitue parfois jusqu'à 93 % des captures et où elle est régulièrement porteuse du bacille et d'anticorps anti-F1. Elle pourrait ainsi jouer un rôle dans la pérennisation du foyer dans cette ville (Duplantier, J.M. *et al.*, 1999). Elle pourrait participer au cycle à Antananarivo, mais compte tenu de son faible nombre (5 individus piégés en 1998), que ces individus sont tous négatifs à la bactériologie et en sérologie et que leurs puces ne sont pas infectées, elle ne semble pas jouer le même rôle épidémiologique qu'à Mahajanga.

➤ Remplacement de *Rattus rattus* par *Rattus norvegicus*

Les proportions des deux rats capturés varient également au fil du temps : *Rattus rattus* n'a été capturé que les trois premières années de la surveillance. En 2001, seuls des *R. norvegicus* ont été capturés, mais début 2002, quelques *R. rattus* ont de nouveau été capturés. Ceci montre qu'ils n'ont pas complètement disparu des neuf quartiers. Cependant, au fil des années, ils ont été supplantés par *R. norvegicus*. L'augmentation de la proportion de *R. norvegicus* est significative entre 1999 et 2000 et entre 2000 et 2001. Cela a vraisemblablement une grande importance du point de vue épidémiologique puisque *R. norvegicus* est plus résistant à la peste. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il y a peu de chance de voir survenir de grandes épizooties murines entraînant le passage des puces des rats vers les hommes. C'est également un rat qui a un comportement différent envers l'homme : il fuit beaucoup plus l'homme que *R. rattus*. De par sa sensibilité plus faible et des contacts plus rares avec l'homme, cette modification pourrait expliquer d'importants changements dans la forme épidémiologique des infections humaines, qui seraient alors sporadiques. Mais si *R. norvegicus* est moins sensible, il pourrait alors aussi avoir un rôle important dans la pérennisation de la peste. La peste humaine pourrait donc devenir moins fréquente mais persister encore très longtemps. Il serait intéressant de voir si le remplacement de *R. rattus* a été aussi fort dans tous les quartiers de la ville, même ceux peu/pas touchés par la peste, ou si la peste a pu contribuer à sélectionner un rat plus résistant. Un autre facteur qui a pu contribuer au remplacement de *R. rattus* est l'urbanisation croissante de la ville, comme cela a été observé dans de nombreuses villes européennes.

Lors de l'analyse de la population de *R. rattus*, il est fréquent de ne pas observer de variations significative des paramètres descriptifs entre eux, vraisemblablement du fait de leur faible effectif (131 individus) et donc du manque de puissance de l'échantillon.

2.3.2. Evolutions de la densité de piégeage

➤ évolution de la densité de piégeage selon les années

La densité de piégeage augmente jusqu'en 2000, et diminue fortement en 2001. Cette diminution est visible pour les deux espèces de rats. Dans les neuf quartiers, la densité est maximale en 1999 (Analakely, Andavamamba, Andravoahangy et Antohomadinika) ou 2000 (les cinq autres quartiers), et diminue en 2001.

➤ évolution de la densité de piégeage selon les mois et les saisons

Les deux espèces de rats varient différemment selon les saisons : il y a significativement plus de *R. norvegicus* capturés pendant la saison pesteuse (septembre à avril, saison chaude et humide), et significativement plus de *R. rattus* capturés pendant la saison non pesteuse.

A Madagascar, dans les forêts, les populations de *R. rattus* ont une fluctuation saisonnière marquée. La saison de reproduction débute en novembre-décembre et la population commence à augmenter en décembre pour atteindre son maximum entre février et avril. Puis une diminution est observée pendant les mois d'hiver. Dans les cultures de la région du Lac Alaotra, la situation est très différente puisque la saison de reproduction des *R. rattus* se concentre entre début mars et début juillet. La population est minimale entre janvier et avril (fin de la saison chaude). La saison de reproduction en milieu agricole ne semble pas être avec la saison des pluies mais plutôt avec le calendrier cultural (Salvioni, 1989).

En ville, nous pouvons penser que la saison de reproduction ne devrait pas être très marquée puisque la nourriture est disponible toute l'année. Les variations de populations de *R. rattus* pourraient être liées au fait que ses effectifs diminuent pendant la saison pesteuse. Les populations de *R. norvegicus*, moins sensibles à la peste, ne subiraient pas ces effets. Il serait intéressant de regarder s'il existe une corrélation entre le nombre de rats capturés et le degré d'inondation des quartiers. Lors d'inondations, les rats pourraient quitter les abris extérieurs inondés pour se réfugier plus près de l'homme, au sec.

La densité mensuelle varie aussi selon les années. Par exemple, pour *R. norvegicus*, en 2000, les pics de densités surviennent en août et en novembre, alors qu'en 2001, les pics surviennent en octobre et en janvier. Il aurait été intéressant de corréler ces données avec les données météorologiques. Pour *R. rattus*, les courbes de variations de densité mensuelles diffèrent beaucoup d'une année sur l'autre. Cela peut être lié au fait que l'échantillon est beaucoup plus petit. Cela reflète aussi peut-être l'instabilité de ces populations.

➤ évolution des densités de piégeages selon les quartiers

Il y a de grosses disparités de densité murine selon les quartiers et selon l'espèce considérée. Pour *R. norvegicus*, les quartiers d'Analakely et du Tsenabe Isotry représentent plus de la moitié des piégeages. Manjakaray, Ampefiloha, Anosibe et Andavamamba sont les quartiers où il y a le moins de *R. norvegicus*. A l'inverse, les plus importantes populations de *R. rattus* se trouvent à Andavamamba, Manjakaray puis le Tsenabe Isotry. Les quartiers où il y a le moins de *R. rattus* sont Analakely, Andravoahangy et Antohomadinika. Seul le Tsenabe est très densément peuplé par les deux espèces de rats. Le fait que les quartiers qui ont les plus gros

peuplement d'une espèce soit ceux qui ont les plus petits peuplements de l'autre espèce pourrait résulter des compétitions entre les deux espèces. Il faudrait relever des paramètres descriptifs sur les quartiers pour voir si la répartition des deux espèces de rats reflète le niveau d'urbanisation. Le paramètre marché semble aussi être un paramètre discriminant, il y a significativement plus de *R. norvegicus* dans les quartiers qui ont un marché et plus de *R. rattus* dans les quartiers sans marché. *R. rattus* étant proche de l'homme, il peut facilement se nourrir dans les cuisines et garde-manger des habitations. Les marchés, en constituant une source de nourriture abondante sans nécessité de cohabitation rapprochée avec l'homme pourraient expliquer que l'on y retrouve préférentiellement *R. norvegicus*. Ils pourraient aussi correspondre à des lieux plus urbanisés, notamment grâce aux récents travaux d'assainissement réalisés dans certains d'entre eux.

La différence de densité des captures par quartier en fonction des années est significative ($p < 10^{-8}$). Nous n'avons pas présenté ces résultats en raison de leur lourdeur. N'ayant pas réalisé de régression logistique sur toutes les variables descriptives nous ne pouvons malheureusement pas distinguer les facteurs de confusions des réels facteurs de variation.

2.3.3. Evolution du sexe des rats capturés

Il y a plus de mâles capturés parmi les *R. rattus* et plus de femelles capturées parmi les *R. norvegicus*. Le sexe des *R. norvegicus* varie selon les quartiers et selon l'année. Le Tsenabe Isotry et Andravoahangy sont les deux seuls quartiers où il y a plus de mâles. Tous quartiers confondus, les femelles sont plus nombreuses en 1999 et en 2000. L'espèce, l'année et le quartiers peuvent être des facteurs de confusions entre eux.

2.3.4. Evolution des classes d'âges

Le poids moyen des *R. norvegicus* est plus élevé que celui des *R. rattus*, ce qui est logique. Le nombre élevé de classes d'âge a permis de mettre en évidence des profils de répartition par classe d'âge très différents selon l'espèce de rat. Pour *R. norvegicus*, il y a un peu moins de 1000 individus dans chacune des deux classes de jeunes et entre 600 et 800 dans chacune des quatre classes d'adultes. Pour *R. rattus*, la répartition a l'allure d'une courbe en cloche, avec peu de jeunes et peu d'adultes âgés. Il y a deux fois plus de jeunes parmi les *R. norvegicus* que parmi les *R. rattus*. Cela peut signer un plus grand renouvellement de la population. Ce renouvellement pourrait contribuer à la supplantation de *R. rattus* par *R. norvegicus*.

Pour simplifier les analyses, les classes d'âge ont parfois été regroupées en deux catégories : les jeunes et les adultes. Pour les deux espèces de rats, la

répartition en deux classes d'âge varie selon la saison : il y a plus d'adultes en saison non pesteuse pour *R. norvegicus*, et plus d'adultes en saison pesteuse pour *R. rattus*. Pour *R. norvegicus*, les variations de répartition en deux classes d'âge sont aussi significatives selon le sexe, l'année, le mois, l'arrondissement et le quartier. Là encore, ces différents paramètres peuvent être des facteurs de confusions entre eux. Il est néanmoins trop compliqué et trop lourd de stratifier selon chacun de ces paramètres pour déterminer le rôle de chacun, il aurait fallu effectuer des régressions logistiques sur tous les paramètres descriptifs.

2.3.5. Statut bactériologique des rats

La bactériologie a été réalisée sur 76,2 % des rats répondant aux critères d'inclusion, nous ne savons pas pourquoi le protocole initial n'a pas été suivi. Il aurait fallu vérifier que les rats « perdus de vue » ne constituent pas un groupe particulier, ce qui pourrait biaiser les résultats. Seul 1,5 % des animaux sont positifs à la bactériologie. Ce pourcentage sous-estime le nombre de rats en phase de bactériémie car les rats malades ont un comportement exploratoire diminué, donc ils ont moins de chances de se faire piéger. Il n'y a pas de moyens de pallier ce biais. Nous n'avons pas mis en évidence de variations significatives selon l'espèce de rat, ni en fonction des autres paramètres descriptifs lors de l'analyse statistique univariée.

Par contre, l'analyse multivariée permet de montrer que les jeunes rats et les rats les plus infestés sont les plus infectés. L'analyse univariée montrait que les jeunes rats étaient plus infestés. Ici l'analyse multivariée permet donc de montrer que ces deux variables (âge et infestation) sont significativement liées à l'infection, chose que l'analyse univariée n'avait pas permis de mettre en évidence. De plus, l'analyse multivariée permet de dire qu'à niveau d'infestation égale, les jeunes rats sont plus infectés. Pour l'instant nous n'avons pas d'hypothèses permettant d'expliquer ce fait. La présence de marché et l'année ne sont par contre pas des variables explicatives significatives.

2.3.6. Statut sérologique des rats

La séroprévalence globale est de 22,9 % sans distinction entre les deux espèces de rats. Nous sommes assez étonnés par ce résultat puisque les *R. norvegicus* étant plus résistants, nous aurions pu nous attendre à trouver une séroprévalence plus élevée parmi les *R. norvegicus*. Soit le bacille circule au même niveau dans les deux populations qui s'avèrent aussi résistantes, soit le bacille circule plus chez les *R. rattus* mais ils en meurent. Nous penchons plutôt pour la deuxième hypothèse ; une étude est actuellement en cours à l'Institut Pasteur de Madagascar pour déterminer précisément le niveau de sensibilité des deux espèces,

et pour recueillir des données sur la séroconversion chez les rats (temps de persistance des anticorps...). Finalement aucune des deux méthodes de diagnostic de la peste utilisées sur les rats ne permet d'estimer le niveau de circulation au sein de la population de *R. rattus* puisque la bactériologie sous-estime le nombre de rats septicémiques (ils sont moins capturés) et que la sérologie ne permet pas non plus d'estimer le niveau réel de circulation du bacille (les rats meurent). Mais la sérologie reste un meilleur indicateur du niveau de circulation du bacille que la bactériologie. De façon très logique, la séroprévalence est plus forte parmi les rats infectés.

La séroprévalence varie selon le sexe, les mâles étant plus souvent porteurs d'anticorps que les femelles. Les mâles seraient-ils plus souvent en contact avec le bacille ? Les résultats d'infestation pulicidienne ne vont pas dans ce sens. Les mâles auraient-ils plus de contacts avec d'autres rats ? Seraient-ils plus résistants, et ne mourant pas, une plus grande proportion d'entre eux deviendraient porteurs d'anticorps ? De nombreuses questions restent ouvertes à ce sujet, et nécessitent des études plus poussées sur l'interaction rat-bacille.

La séroprévalence varie aussi de façon significative en fonction de la tranche d'âge, elle augmente significativement entre chaque classe d'adulte, ceci traduit une circulation permanente du bacille. Le fait que nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de séroprévalence entre les deux classes de jeunes laisse penser que nous aurions pu les regrouper en une seule classe.

La séroprévalence varie significativement en fonction des années, il y a une augmentation de la séroprévalence entre 1999 et 2000, puis une chute en 2001. Ceci est en décalage d'une année avec le nombre de cas humains (la prévalence humaine est maximale en 1999).

La séroprévalence est plus élevée pendant la saison non pesteuse (humaine). La sérologie ne semble pas être un indicateur d'alerte pour la survenue de cas humains. Mais c'est un paramètre très important pour mieux comprendre la circulation de la peste chez les rats car il varie de façon significative selon de nombreux paramètres.

Le Tsenabe Isotry est le quartier qui a le plus de rats séropositifs. C'est aussi le quartier qui a le plus de rats, le plus de mâles, et le plus de rats âgés. Or ces deux derniers facteurs sont liés à la séroprévalence, et pourraient donc jouer le rôle de facteurs de confusion. Les trois quartiers où la séroprévalence est la plus faible sont Analakely, Anosibe et Ampefiloha. Dans ces quartiers il y a plus de femelles que de mâles. Ampefiloha et Anosibe ont relativement peu de rats, et ces rats sont jeunes. Analakely a très peu de *R. rattus*, surtout des rats adultes, mais une densité de rats très élevée.

La régression logistique pour expliquer la séropositivité des rats a montré que de nombreuses variables étaient des variables explicatives (l'âge, le niveau d'infestation, le quartier, l'absence de marché, les mois). Il y a donc moins de facteurs de confusions que ce que l'on pouvait craindre, notamment le Tsenabe Isotry est réellement un quartier à risque (OR = 40,9 - 81,7), quel que soit l'âge des rats qui le peuplent. Par contre la saison et le sexe n'apparaissent pas comme des facteurs explicatifs.

2.3.7. Infestation par les puces

Les puces récoltées sont essentiellement des *Xenopsylla cheopis*. L'index cheopis moyen est très élevé : 3,1. L'OMS considère qu'il y a un risque d'épidémie lorsque l'index est supérieur à 1. Plus de 60 % des rats ne sont pas infestés, ce qui signifie que parmi les rats infestés, l'infestation moyenne est de 8 *X. cheopis* par rat.

L'infestation est plus forte chez les *R. rattus*. Ceci pourrait contribuer à expliquer une « sensibilité » apparente plus forte.

Il y a aussi plus de femelles fortement infestées et plus de mâles moyennement infestés. L'âge est aussi un facteur de variation : plus de jeunes sont fortement infestés que les adultes. Cela est peut être dû à l'absence de réaction immunitaire de défense contre les puces, cette réaction, si elle existe, pourrait se mettre en place progressivement, suite aux contacts répétés avec les puces.

Nous n'avons pas mis en évidence de variation de l'index pulicidien selon la saison, ce qui laisserait penser que ce n'est pas une augmentation des vecteurs qui entraînerait des épizooties mais peut être plutôt des variations de dynamique des populations de rats et/ou d'interaction bacille/rongeur.

Les variations de l'index cheopis au fil des 48 mois de surveillance (figure 38) montrent trois pics : en février 1998, en décembre 1999 et en juillet 2000. Puis en 2001, l'index cheopis est significativement plus faible, bien qu'avoisinant toujours 2 *X. cheopis* par rat. Nous n'avons pas d'hypothèses pour expliquer ces pics, des données plus fiables concernant les mesures de désinsectisations pourraient peut-être fournir des éléments d'explications.

Le niveau d'infestation varie de façon significative selon le quartier et la séroprévalence (les rats séropositifs sont les rats les plus infestés), les deux semblant liés. Le risque d'être séropositif est significativement plus élevé même lors d'infestation moyenne (1 à 10 puces) alors que seules 5 % des puces sont positives à la bactériologie. Le seul quartier pour lequel l'index cheopis est inférieur à 1 est Analakely. C'est un quartier avec beaucoup de rats, peu de puces et peu de rats séropositifs. D'après les données (partielles) dont nous disposons, il n'y aurait eu qu'une désinsectisation (combinée à une dératisation) effectuée dans ce quartier au cours des quatre années de surveillance. Les quartiers où l'infestation est la plus forte sont le Tsenabe Isotry, puis Andranomanalina, Andravoahangy et Andavamamba. Ce sont des quartiers qui ont une séroprévalence élevée.

2.3.8. Examens bactériologiques effectués sur les puces

5,3 % des lots de puces sont positifs à la bactériologie. La prévalence de la peste chez les puces suit les mêmes variations annuelles que la séroprévalence chez les rats. L'augmentation est significative entre 1998 et 2000, puis elle chute en 2001.

Nous n'avons pas mis en évidence de variations de l'infection des puces en fonction de l'espèce, du sexe, ni de l'âge des rats. Par contre, alors que ces facteurs sont liés à la variation de l'infestation, l'infection des puces varie selon le niveau d'infestation. Plus un rat est infesté, plus il a de chances d'avoir des puces infectées. De même, il y a significativement plus de puces infectées parmi les rats infectés et parmi les rats séropositifs.

La prévalence de l'infection chez les puces varie selon les quartiers : là encore, les quartiers où il y a peu de puces infectées sont ceux où il y a peu de rats séropositifs : à Analakely et à Anosibe aucun lot de puce n'a été trouvé infecté.

L'analyse multivariée montre que les résultats bactériologiques positifs sont expliqués par le niveau d'infestation et l'année, ceci confirme les résultats observés lors de l'analyse univariée.

2.3.9. Potentiel de transmission de la peste

La variable potentiel de transmission nous a paru intéressante à développer car, en combinant les résultats de la bactériologie sur les rats et les puces, elle reflète la situation dans laquelle la transmission de la peste (entre les rats ou aux hommes) est possible. Les variables expliquant le potentiel de transmission sont l'infestation et les mois. Les mois juillet, août et octobre sont ceux qui présentent le plus grand risque de transmission. Ils correspondent à la fin de la saison non pesteuse et au début de la saison pesteuse humaine, pouvant traduire la circulation chez les rats puis le passage à l'homme. L'espèce, la saison, l'année et l'âge ne constituent pas des variables explicatives au seuil 5 %. Ces résultats confirment l'intérêt de maintenir la surveillance de l'index cheopis et de lutter contre les puces afin de maintenir un niveau d'infestation le plus bas possible.

En reprennant les résultats obtenus, nous pouvons noter l'importance de maintenir l'infestation des rats la plus faible possible. En effet, les analyses multivariées montrent que le niveau d'infestation est une variable explicative des résultats bactériologiques et sérologiques des rats, des résultats bactériologiques des puces et du potentiel de transmission.

3. Discussion sur les résultats combinés de la surveillance humaine, murine et entomologique dans les neuf quartiers de piégeages d'Antananarivo

3.1. Discussion sur les données issues des surveillances humaine, murine et entomologique

Les données issues de la surveillance murine et entomologique ont été mises en parallèle avec les déclarations de survenue de cas confirmés ou probables pour les neuf quartiers de surveillance. Il y a un biais lié au fait que les données proviennent de l'ensemble du quartier, et que les rats proviennent de lieux de captures fixes, non définis au hasard. Le lieu de survenue des cas humains peut donc être assez éloigné du lieu de capture des rats.

Il y a un également un biais temporel lorsque l'on teste la corrélation entre le pourcentage de rats positifs à la bactériologie et la survenue de cas humains puisqu'il existe un délai entre l'infection des rats et la survenue de cas humains. Ce délai n'est pas connu. De même ce biais temporel existe aussi quand on teste la corrélation entre le pourcentage de rats séropositifs et la survenue de cas humains, et là non plus ce délai n'est pas connu. Des études plus approfondies seraient nécessaires pour tenter d'estimer ces délais.

3.2. Discussion sur les résultats

- Corrélations entre le nombre de cas humains et les données de la surveillance murine et entomologique

Les analyses statistiques réalisées (coefficients de corrélation) n'ont pas permis de mettre en évidence de corrélation entre le nombre de cas humains et les indicateurs de circulation de la peste dans les populations murines et pulicidiennes. Il aurait été intéressant de créer un indicateur global du niveau de circulation de la peste qui soit une combinaison des indicateurs surveillés. Ces résultats montrent la complexité de la situation, puisque la survenue de cas de peste humaine n'est pas corrélée à un seul facteur à la fois (et puisqu'il existe des biais temporels). Ainsi si les rats sont infectés mais qu'il y a très peu de puces ou bien que ce sont des *R. norvegicus*, la peste ne se propagera sans doute pas à l'homme. La modélisation pourrait apporter des éléments de réponses car elle permet de prendre en compte

l'ensemble des facteurs impliqués dans la transmission de la peste des rats à l'homme.

La complexité de la situation peut être illustrée en reprenant les travaux de Combes (1995, 2001). Il propose de symboliser les facteurs responsables de la restriction du spectre d'hôte d'un parasite par deux séries de filtres. Il représente les filtres comme des diaphragmes d'appareils photos, tous les degrés d'ouverture et de fermeture étant possible. Pour qu'un parasite puisse coloniser l'hôte, il faut que chacun des deux filtres soit assez ouvert afin de le laisser passer et atteindre l'hôte. Ces deux filtres sont le « filtre de rencontre » et le « filtre de compatibilité ». Le filtre de rencontre est constitué des deux processus de tri. Tout d'abord, pour que le parasite puisse vivre dans un hôte, il faut qu'ils « cohabitent » avec l'hôte, c'est à dire qu'ils habitent tous deux dans le même écosystème (dimension écologique). Puis il faut qu'ils se « rencontrent » : il faut que les comportements de l'hôte soient tels qu'il puisse entrer en contact avec les stades infestants du parasite (dimension éthologique). Le deuxième filtre est également constitué de deux processus de tri. L'hôte doit satisfaire les exigences du parasite en matière d'espace ou de ressources métaboliques (le parasite doit « accepter » l'hôte, dimension métabolique). Et enfin, le parasite doit « se faire accepter » par l'hôte, c'est à dire qu'il ne doit pas être détruit par son système immunitaire ou tout autre procédé (dimension immunologique).

Le passage de la peste du rat à l'homme est plus complexe que le passage du parasite à son hôte puisqu'il faut prendre en compte quatre intervenants : la bactérie, le rat, la puce et l'homme. Néanmoins, il est possible de schématiser ce passage en appliquant ce concept de filtres, à diverses échelles. Par exemple, nous pouvons penser que les filtres de compatibilité entre le rat et la bactérie sont différents (différence de sensibilité) pour chacune des deux espèces de rats. De même il existe des filtres de rencontre différents entre le rat et l'homme. Il existe aussi des filtres de rencontre et de compatibilité différents entre la puce et le rat. Enfin, alors que l'évolution modifie plus rapidement le filtre de compatibilité que le filtre de rencontre, l'homme, lui, joue plus facilement sur le filtre de rencontre, en étudiant la maladie, en mettant en place des mesures de lutte individuelles et collectives... (Combes, C., 2003). Il convient donc également de prendre en compte les mesures de lutte en place si nous voulons caractériser les conditions de passage de la peste à l'homme. La multiplicité des filtres en jeu et leurs différences d'ouverture rendent bien compte de l'étendue et de la difficulté des travaux qu'il reste à mener sur le sujet.

Ainsi il n'est pas étonnant que dans certains cas aucun lien ne puisse être établi entre le niveau de circulation de l'agent pathogène dans les populations sauvages ou dans le cycle animal et la prévalence humaine. Au Etats Unis, dans les zones où les renards sont les plus infestés par *Echinococcus multilocularis* (77 % des renards, IC 95 % : 40 – 100 %), la prévalence chez l'homme est de 7 à 98 cas pour 100 000 habitants. Au contraire, dans le sud du Gansu, en Chine, seuls 10 % des renards sont infestés, la prévalence de l'échinococcose alvéolaire chez l'homme est de 200 cas pour 100 000 habitants, voire même de 4 000 cas pour 100 000 habitants (4 %) dans certains foyers (OMS/OIE, 2001).

➤ Evolution dans le temps de la circulation de la peste au sein des trois populations (humaine, murine et pulicidienne)

Dans les neuf quartiers, on retrouve l'évolution générale des cas de peste humaine dans toute la capitale puisque la prévalence annuelle moyenne diminue à partir de 1999. Mais ces quartiers diffèrent des autres quartiers d'Antananarivo par une prévalence de la peste humaine moyenne plus élevée (3,2 fois plus élevée). Cela n'est pas étonnant puisque ces quartiers avaient été choisis car ils présentaient une forte prévalence sur les dix dernières années. Ces quartiers demeurent donc fortement touchés. Cependant, les neuf quartiers sont atteints de façon inégale. Andravoahangy, Tsenabe et Manjakaray sont les plus touchés alors qu'Andavamamba n'a pas présenté de cas confirmés de peste pendant les quatre années de surveillance. Les neuf quartiers diffèrent aussi des autres de par le fait qu'ils déclarent avoir observé significativement plus de rats morts que les autres ($p < 5.10^{-3}$). En effet, des rats morts ont été notifiés dans 20.2 % des cas provenant des neuf quartiers contre 9.1 % dans les autres quartiers.

L'évolution du nombre des deux espèces de rats et du nombre de cas humains suit les mêmes tendances : ils diminuent en 2001. A partir de décembre 2000, aucun *R. rattus* n'est capturé et à partir de mars 2001, il n'y a plus de cas humains. L'index cheopis se stabilise à des valeurs avoisinant 2 *X. cheopis* par rat en 2001, et le pourcentage de lots de puces infectées se stabilise aussi entre 0 et 6 % en 2001. Il semblerait donc que la diminution du nombre de cas humains soit liée à une diminution globale de certains indicateurs du niveau de circulation de la peste dans les populations murines et pulicidiennes. Cependant, la diminution du nombre de cas humains, dès 2000, précède d'un an la diminution des indicateurs de risque au sein des populations murine et pulicidienne (en 2001). Seul le remplacement de *R. rattus* par *R. norvegicus* précède la diminution du nombre de cas humains. Le fait que la séroprévalence des rats en 2001 atteint un niveau record en juin 2001, sans qu'il n'y ait de cas humains pourrait montrer l'importance de la modification du profil épidémiologique qui s'est opérée au niveau des réservoirs. A cette période, le nombre de captures de rats (*R. norvegicus*) est à son plus bas niveau de l'année, l'index cheopis est de 3 et le pourcentage de puces positives est de 4 %. Il est dommage de ne pas avoir effectué d'examen bactériologique sur les rats à cette période là. Il semblerait qu'il puisse y avoir une forte circulation de la peste parmi les *R. norvegicus* sans que cela entraîne l'apparition de cas humains.

Le pic de cas humains de janvier 1999 est précédé en octobre d'un pic du pourcentage de rats positifs en bactériologie, d'une chute du nombre de *R. rattus* (en novembre), d'un pic d'index cheopis (en décembre) accompagné d'une augmentation du pourcentage de rats positifs à la bactériologie. Le pourcentage de rats séropositifs augmente en janvier et février. La propagation de la peste des rats à l'homme pourrait suivre le schéma suivant :

- circulation de la peste au sein des *R. rattus* en octobre,
- épizootie chez les *R. rattus* en novembre,
- augmentation de l'index cheopis et circulation de la peste chez les *R. norvegicus* en décembre,

- apparition de cas humains en janvier,
- séroconversion des *R. norvegicus* en janvier-février.

Le pic de cas humains de décembre 1999 est précédé d'un pic de *R. rattus* en novembre puis d'une chute en décembre et janvier. L'index cheopis est relativement stable entre novembre et janvier (il varie entre 2 et 3) mais le pourcentage de lots positifs atteint un niveau record en octobre (près de 30 % des lots positifs). La bactériologie réalisée sur les rats présente un pic en octobre, est nulle en novembre, présente de nouveau un pic en décembre et devient nulle en janvier. Le pourcentage de rats séropositifs suit également cette évolution, mais en oscillant entre 15 et 30 %. La propagation de la peste des rats à l'homme est encore visible :

- il pourrait y avoir eu deux vagues pesteuses chez les *R. rattus* : en octobre et en décembre.
- l'apparition de cas humains survient au moment où les *R. rattus* sont en diminution, et où l'index cheopis est à son maximum.

Ces observations montrent bien l'utilité de la surveillance des variations des deux espèces de rats, de l'index cheopis et du niveau de circulation de la peste chez les rats et leurs puces.

Cependant, le tableau récapitulatif (tableau 53) montre la multitude des situations de survenue de peste humaine. Certaines situations montrent que la survenue d'épisodes de peste humaine ne dépendent pas uniquement des facteurs mesurables et surveillés dans le cadre du réseau.

A Manjakaray par exemple, la seule année où il n'y a pas eu de cas humains de peste (2000) est la seule année où de rats infectés ont été capturés et où des lots de puces se sont avérés être positifs aux examens bactériologiques. C'est aussi l'année où l'index cheopis était plus élevé.

A l'inverse, à Andranomanalina, les deux années où il y a eu des cas humains (1998 et 1999) sont les années avec le plus de rats infectés, le plus de rats séropositifs et le plus de puces infectées. 1998 est également l'année avec l'index cheopis le plus important et la plus grande proportion de *R. rattus*.

Le Tsenabe est le quartier le plus atteint sur les quatre années, après Andravoahangy. Ce quartier est aussi le quartier où l'index cheopis est le plus élevé et où il y a le plus de rats séropositifs. Une étude réalisée en 1995 dans le marché du Tsenabe Isotry, dans la capitale, a permis de montrer dès cette époque que 80% des rongeurs étaient porteurs d'anticorps anti-F1 spécifiques de *Y. pestis*, alors que peu de cas humains étaient déclarés dans ce marché (Dromigny, J.-A., 1997). Une des hypothèses formulées pour tenter d'expliquer ce paradoxe était que la population humaine avait acquis une immunité protectrice suite au contact répété avec le bacille. Une enquête sérologique réalisée en 1999 a montré que seuls 3,2% des marchands de ce marché étaient porteurs d'anticorps anti-F1 (Raharimanga, V., 2001). D'autres hypothèses formulées par les auteurs pour tenter d'expliquer cette situation paradoxale étaient :

- la présence d'hôtes rongeurs en grand nombre, disponibles pour les vecteurs

- la prédominance de *R. norvegicus*, qui aurait moins de contact avec l'homme et serait moins sensible à la peste, pouvant ainsi jouer un véritable rôle de réservoir résistant.

La surveillance des populations murine et pulicidienne montre que les deux années où il y eut des cas humains (1998 et 1999) dans ce quartier étaient les années où il y avait le plus de *R. rattus*, le plus de rats infectés et séropositifs, un index cheopis fort et de nombreux lots de puces infectés. En 2000, ces paramètres restent à un niveau semblable (sauf la séroprévalence des rats), sans qu'il y ait de cas humains.

Ces observations confirment le fait qu'il est nécessaire d'étudier plus de facteurs, ou du moins d'étudier ces facteurs avec une approche globale (combinant l'ensemble des facteurs de façon simultanée) afin de réellement comprendre les conditions de survenue de la peste humaine.

La peste survient souvent de façon cyclique. La cyclicité de la peste dépend vraisemblablement de la cyclicité des populations murines et pulicidiennes ainsi que de facteurs du milieu dont le climat. Les raisons de la cyclicité de la peste ne sont pas encore élucidées. La circulation de la peste à Antananarivo pourrait aussi subir des variations cycliques, la diminution du nombre de cas humains pourrait ainsi être suivie de nouveaux épisodes de peste. Dans les égouts de Londres, les populations de *R. norvegicus* subissent des variations de densités qui semblent reposer sur des cycles de cinq ans (Channon, D. *et al.*, 2000). La durée de la surveillance murine et pulicidienne ne permet pas de mettre en évidence de phénomène cyclique, mais à plus long terme, il serait intéressant d'étudier la cyclicité de la peste.

Un modèle de survenue d'épidémies humaines basé sur la dynamique de métapopulations de rats et de l'infection par *Y. pestis* a été récemment proposé (Keeling, M.J. et Gilligan, C.A., 2000). Ce modèle stochastique montre que lorsque la proportion de rats sensibles est faible (entre 25 et 50 %), l'introduction de la peste dans ces populations entraînera souvent la persistance du bacille à l'état endémique pendant de nombreuses années. A l'inverse lorsque le pourcentage de rats sensibles est élevé (supérieur à 80 %), l'introduction du bacille est suivie d'une brève épizootie chez les rats et la force d'infection de l'homme est alors élevée. La persistance de la peste chez les rats repose sur la circulation à l'état endémique de peste dans quelques sous populations de rats sans qu'il y ait survenue de cas humains. Lors de la propagation de l'infection à des populations plus importantes de rats, des épizooties peuvent survenir, entraînant des épidémies humaines. Le modèle montre que des populations assez petites de rats (50 000) suffisent pour permettre la persistance de la peste pendant de nombreuses années. Cela montre que souvent la survenue de cas humains ne fait pas suite à la réintroduction de peste mais plutôt à l'expression d'une circulation silencieuse. Les théories sur lesquelles repose ce modèle confortent l'hypothèse que la peste risque de persister à Antananarivo, tout en restant silencieuse au niveau humain. A Antananarivo, la proportion de *R. rattus* est bien inférieure à 25 %. Il serait intéressant de voir ce que le modèle prédit avec aussi peu de rats sensibles.

Les auteurs montrent aussi que la vaccination n'est pas une bonne méthode de lutte car, même avec un fort taux de couverture vaccinale, la peste ne sera pas

éradiquée puisqu'elle circule toujours dans les populations murines. Les mesures de dératisations ne sont efficaces pour prévenir les cas humains que si elles permettent de maintenir de faibles effectifs de rats ; effectuées après la survenue de cas humains et non accompagnées de désinsectisations, elles s'avèrent dangereuses car elles entraînent la libération de puces infectées.

Les auteurs ont défini que le passage de l'épizootie à l'épidémie dépendait essentiellement du taux de reproduction de la maladie chez les rats (R_0 : défini comme étant le nombre de nouveaux rats infectés par un rat malade). Au delà d'une valeur seuil de R_0 , l'épizootie est suivie d'une épidémie. R_0 dépend du taux de contacts entre les rats, du niveau d'infestation par les puces, du taux de mortalité des puces, et de la proportion de rats sensibles. Cette valeur seuil est en général atteinte lorsque la densité de rats dépasse 3000 rats par km². Cela est généralement le cas dans les villes. Il serait intéressant de tester ce modèle à Antananarivo, et éventuellement l'adapter à la situation malgache, afin de préciser les objectifs à atteindre en matière de lutte contre les rats et leurs puces. Là encore, il semble que le maintien de l'infestation pulicidienne à un faible niveau soit une mesure de lutte importante.

CONCLUSION

La surveillance humaine, murine et entomologique a permis de mettre en évidence une mutation du schéma épidémiologique en place entre 1998 et 2001 se traduisant par une diminution du nombre de cas confirmés ou probables de peste humaine dans les neuf quartiers de surveillance.

Le premier fait marquant est le remplacement progressif de *R. rattus* par *R. norvegicus*. Il y a aussi globalement moins de rats capturés en 2001. De plus, en 2001, l'index cheopis est resté sous le seuil de 5 *X. cheopis* par rat, seuil au-delà duquel le Bureau Municipal d'Hygiène organise des campagnes de désinsectisation. Les deux indicateurs que sont la séroprévalence des rats et la bactériologie des lots de puces indiquent également une diminution significative du niveau de circulation de la peste en 2001. Tous ces facteurs ont sans doute contribué à réduire la survenue de cas humains malgré la forte infection des *R. norvegicus* qui s'est traduite par un pic de rats séropositifs en juin 2001.

La peste humaine pourrait ainsi prendre un nouveau profil épidémiologique, avec une installation durable de la peste au sein des populations murines peu sensibles et fuyant l'homme, diminuant ainsi les occasions de transmissions du bacille à l'homme. La surveillance de la peste dans ces trois populations doit être maintenue afin de mieux comprendre le nouvel équilibre en place. Elle doit aussi être maintenue puisque la peste circule et qu'elle pourrait de nouveau « frapper » après des années de silence apparent, comme ce fut le cas à Mahajanga de 1994 à 1997. Les raisons de la cyclicité de la peste n'ont pas encore été élucidées, seule une surveillance prolongée pendant de nombreuses années pourrait permettre de formuler des hypothèses sur ce sujet. Il serait également intéressant de mesurer les effets de la lutte contre la peste, et de préciser la part de chacun des indicateurs dans la survenue de cas humains afin de mieux cibler la lutte.

Cette première analyse des données issues de la surveillance humaine, murine et entomologique a permis de poser les premières hypothèses expliquant le changement du schéma épidémiologique de la peste à Antananarivo. Elle a aussi permis de confirmer la nécessité de surveiller et de maintenir l'index cheopis à un niveau bas puisque l'infestation par les puces est une variable explicative des résultats bactériologiques et sérologiques des rats, des résultats bactériologiques des lots de puces et du potentiel de transmission. En proposant des variables explicatives des indicateurs de circulation de la peste au sein des populations murine et pulicidienne, elle ouvre la voie à de nouvelles études. De même, l'étude combinée de la circulation du bacille au sein des trois acteurs du cycle épidémiologique laisse place à de plus fines explorations des hypothèses émises afin de répondre aux nombreuses questions soulevées.

Bibliographie

- ACHA, P. N. et SZYFRES, B.
La peste
In : Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux.
Paris : Office International des Epizooties, 1989, 2ème édition, 142-151
- ACHTMAN, M., ZURTH, K., MORELLI, G. *et al.*
Yersinia pestis, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, Nov. 23, **96**, 24, 14043-14048
- AUDOIN-ROUZEAU, F.
Le rat noir (*Rattus rattus*) et la peste dans l'occident antique et médiéval.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1999, **92**, 5bis, 422-426
- BOISIER, P., RAHALISON, L., RASOLOMAHARO, M. *et al.*
Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar.
Emerg. Infect. Dis., 2002, March, **8**, 3, 311-316
- BRYGOO, E.-R.
Immunité du hérisson et du tanrec à la peste expérimentale.
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1960, **28**, 47-52
- BRYGOO, E.-R.
Epidémiologie de la peste à Madagascar.
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1966, **35**, fascicule 1, 9 -148
- BRYGOO, E.-R.
La peste.
Etudes médicales (Le Caire), 1974, Juin, 2, 62-110
- BURROUGHS, A.L.
Sylvatic plague studies. The vector efficiency of nine species of fleas compared with *Xenopsylla cheopis*.
J. Hyg., 1947, **45**, 371-396
- CARNIEL, E. et MOLLARET, H. H.
Yersiniosis.
Comp. Immun. Microbiol. infect. Dis., 1990, **13**, 2, 51-58
- CHANNON, D., COLE, M. et COLE, L.
A long-term study of *Rattus norvegicus* in the London Borough of Enfield using baiting return as an indicator of sewer population levels.
Epidemiol. Infect., 2000, **125**, 441-445

- CHANTEAU, S., RABARIJAONA, L., O'BRIEN, T. *et al.*
F1 antigenaemia in bubonic plague patients, a marker of gravity and efficacy of therapy.
Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene, 1998a, **92**, 572-573
- CHANTEAU, S. et RAHALISON, L.
Guide d'utilisation et d'interprétation du test bandelette de confirmation de la peste à l'usage du personnel de santé exerçant dans les Centres de Santé.
Première édition. Antananarivo : Centre collaborateur OMS Peste Institut Pasteur de Madagascar, 2001, 25 p.
- CHANTEAU, S., RAHALISON, L., RATSITORAHINA, M. *et al.*
Early diagnosis of bubonic plague using F1 antigen capture ELISA assay and rapid immunogold dipstick.
Int. J. Med. Microbiol., 2000a, 290, 279-283
- CHANTEAU, S., RATSIFASOAMANANA, L., RASOAMANANA, B. *et al.*
Plague, a Reemerging Disease in Madagascar.
Emerg. Infect. Dis., 1998b, Jan-Mar, **4**, 1, 101-104
- CHANTEAU, S., RATSITORAHINA, M., RAHALISON, L. *et al.*
Current epidemiology of human plague in Madagascar.
Microbes and Infection, 2000b, 2, 25-31
- CHRISTIE, A. B., CHEN, T. H. et ELBERG, S. S.
Plague in camels and goats : their role in human epidemics.
J. Infect. Dis., 1980, Jun, 141, **6**, 724-726
- COMBES, C.
Interactions durables. Ecologie et évolution du parasitisme. Paris : Masson, 1995. 525 p.
- COMBES, C.
Parasitism. The Ecology and Evolution of Intimate Interactions.
Chicago : Chicago University Press, 2001. 728 p.
- COMBES, C.
Host behaviour : the first line of defense.
In : Proc. 18th Int. Congr. Zoology. The New Panorama of Animal Evolution, Athènes, Grèce, Septembre 2000
Sofia, Moscou : Pensoft Publishers, 2003. 724 p.
- COULANGES, P.
La peste à Tananarive (de son apparition en 1921 à sa recrudescence en 1979).
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1989, **56**, 1, 9-35.

COULANGES, P., CLERC, Y et RANDRIANANTOANINA, E.
Etude de *X. cheopis* et *S. fonquerniei*, puces pestigènes malgaches - Mise en évidence de leur résistance au DDT, Dieldrin et Malathion.
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1982 (1983), **49**,1, 171-191

DELANOË, P.
L'importance de la puce de l'homme *Pulex irritans* L., dans les épidémies de peste au Maroc. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1932, **25**, 958-962

DROMIGNY, J.-A.
Contribution à la connaissance du cycle épidémiologique de la peste à Madagascar : étude sérologique des rats et des musaraignes.
DEA Santé publique et pays en voie de développement : Paris, Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Institut Santé et Développement : 1997. 59 p.

DUCHEMIN, J.-B., DUPLANTIER, J.M., GOODMAN, S. *et al.*
Competition between endemic and introduced malagasy rodents referred by plague.
(Article soumis). 2002a

DUCHEMIN, J.-B., DUPLANTIER, J.M., GOODMAN, S. *et al.*
Madagascar : la peste, la faune endémique et les foyers sylvatiques.
(Article soumis). 2002b

DUPLANTIER, J.-M. et DUCHEMIN, J.-B.
Human diseases and introduced small mammals.
In : Natural History of Madagascar.
Goodman, S.M. & Benstead, J. Eds,
Chicago : University of Chicago press, 2002a, sous presse.

DUPLANTIER, J.-M. et DUCHEMIN, J.-B.
Introduced small mammals and their ectoparasites ; a description of this colonisation and its consequences.
In : Natural History of Madagascar.
Goodman, S.M. & Benstead, J. Eds,
Chicago : University of Chicago press, 2002b, sous presse.

DUPLANTIER, J.-M., DUCHEMIN, J.-B., RATSITORAHINA, M. *et al.*
Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998. 2.
Réservoirs et vecteurs impliqués.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 2001, **94**, 2, 119-122

DUPLANTIER, J.-M., RAHALISON, L., DUCHEMIN, J.-B. *et al.*
De la peste rurale sans réservoir sauvage à la peste urbaine sans rongeurs : le paradoxe malgache.
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1999, **65**, 1&2, 17-18

- GAGE, K. L., DENNIS, D. T., ORLOSKI, K. A. *et al.*
Cases of Cat-Associated Human Plague in the Western US, 1997-1998.
Clin. Infect. Dis., 2000, 30, 893-900
- GALIMAND, M., GUIYOULE, A., GERBAUD, G. *et al.*
Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid.
New England J. of Medicine, 1997, Sept. 4, **337**, 10, 677-680
- GARNIER, M., DELAMARE, V., DELAMARE, J. *et al.*
Dictionnaire des termes de Médecine. Le Garnier Delamare.
25^{ème} édition. Paris : Maloine, 1999. 973 p.
- GIRARD, G.
Le comportement de la puce *Synopsyllus fonquernii* et son rôle dans la transmission de la peste.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1942, **35**, 177-181
- GIRARD, G.
Communications et Mémoires. Les ectoparasites de l'homme dans l'épidémiologie de la peste.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1943, **36**, 4-43
- GIRARD, G. et ESTRADÉ, F.
Faits nouveaux concernant la biologie de *X. cheopis* et son rôle dans la persistance de l'endémo-épidémie pesteuse en Emyrne.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1934, **27**, 456-461
- GUBLER, D. J., REITER, P., KRISTIE, E.L. *et al.*
Climate variability and change in the United States : Potential impacts on vector-and rodent-borne diseases.
Environ. Health Perspect., 2001, May, **109**, supplement 2, 223-233
- GUIYOULE, A., GERBAUD, G., BUCHRIESER, C. *et al.*
Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*.
Emerg. Infect. Dis., 2001, Jan-Feb, **7**, 1, 43-48
- GUIYOULE, A., GRIMONT, F., ITEMAN, I. *et al.*
Plague pandemics investigated by ribotyping of *Yersinia pestis* strains.
J. Clin. Microbiol., 1994, Mar, **32**, 3, 634-641
- GUIYOULE, A., RASOAMANANA, B., BUCHRIESER, C. *et al.*
Recent Emergence of New Variants of *Yersinia pestis* in Madagascar.
J. Clin. Microbiol., 1997 Nov., **35**, 11, 2826-2833

I.R.D.

(Pages consultées le 20 avril 2002). Site de l'Institut de Recherche pour le Développement, programme de recherche de l'équipe « Biologie et gestion des pullulations », [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ensam.inra.fr/CBGP/progratnoir.htm>

KEELING, M.J. et GILLIGAN, C.A.

Metapopulation dynamics of bubonic plague.
Nature, 2000, 19 oct., **407**, 903-906

KARIMI, Y.

Conservation naturelle de la peste dans le sol.
Bull. Soc. Path. exot., 1963, **6**, 1183-1186

KILONZO, B.S., GISAKANYI, N.D. et SABUNI, C.A.

Involvement of dogs in plague epidemiology in Tanzania. Serological observations in domestic animals in Lushoto District.
Scand. J. Infect. Dis., 1993, **4**, 24, 503-506

LEIGHTON, F. A., ARTSOB, H. A., CHU, M. C. *et al.*

A serological survey of rural dogs and cats on the southwestern Canadian prairie for zoonotic pathogens.
Can. J. Public Health, 2001, **1**, 92, 67-71

LEROY, F.

Etude séro-épidémiologique de la peste humaine à Madagascar.
Ann. Biol. Clin., 1997, 55, 332-336

MERLIN, M.

Vaccination anti-pestéuse : le passé et les perspectives d'avenir.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1999, **92**, 5 bis, 427-431

MIGLIANI, R., RATSITORAHINA, M., RAHALISON, L. *et al.*

La peste dans le port de Mahajanga : 6 habitants sur 1000 porteurs d'anticorps anti-F1 en 1999.
Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 2000, **66**, 1&2, 6-8

MIGLIANI, R., RATSITORAHINA, M., RAHALISON, L. *et al.*

Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998. 1. Aspects épidémiologiques dans la population humaine.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 2001, **94**, 2, 115-118

MINISTERE DE LA SANTE (REPUBLIQUE DE MADAGASCAR)

Déclaration de la politique nationale de lutte contre la peste.
Edition 1998. Antananarivo : Ministère de la santé, 1998. 11p.

MINISTERE DE LA POPULATION, DE LA CONDITION FEMININE ET DE L'ENFANCE (MADAGASCAR)

(Pages consultées le 5 Novembre 2002). Site du Ministère de la population, de la condition féminine et de l'enfance (Madagascar), [en ligne]. Adresse URL : <http://madapopulation.net>

MOLLARET, H. H.

Conservation expérimentale de la peste dans le sol.
Bull. Soc. Path. Exot., 1963, **6** 1163-1182

NCBI

(Pages consultées le 9 avril 2002). Site du National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

NEUBAUER, H., RAHALISON, L., BROOKS, T.J. *et al.*

Serodiagnosis of human plague by an anti-F1 capsular antigen specific IgG/IgM ELISA and immunoblot.
Epidemiol. Infect., 2000, **125**, 593-597

OMS (WHO)

Plague Manual : Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. Geneva : World Health Organisation, 1999. 172 p. (référence : WHO/CDS/CSR/EDC/99.2, disponible en ligne sur le site de l'organisation mondiale de la santé)

OMS (WHO)

(Pages consultées le 9 avril 2002). Site de l'organisation mondiale de la santé, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int>

OMS (WHO) / OIE

Manual on Echinococcosis in Humans and in Animals : a public Health Problem of Global Concern.
Geneva : Eckert, J, Gemmel, M.A., Meslin, F.-X *et al.*, 2001. 265 p.

PERRY, R. D. and FETHERSTON, J. D.

Yersinia pestis - Etiologic Agent of Plague.
Clin. Microbiol. Rev., 1997, Jan., **10**, 1, 35-66

POLLITZER, R.

La Peste.
Première édition. Paris : Masson & Cie, 1954, 737 p.

RAHALISON, L., VOLOLONIRINA, E., RATSITORAHINA, M. *et al.*

Diagnosis of Bubonic Plague by PCR in Madagascar Field Conditions.
J. Clin. Microbiol., 2000, Jan, **38**, 1, 260-263

RAHARIMANGA, V.

La peste dans le Tsenabe Isotry à Antananarivo : Surveillance des rongeurs et enquête séroépidémiologique humaine.

Th. D. : Médecine : Antananarivo, Université d'Antananarivo, Faculté de médecine : 2001 ; n°5592. 74 p.

RAHELINIRINA, S.

Etude préliminaire de la dynamique des populations des réservoirs et vecteurs de la peste sur les Hauts Plateaux : suivi mensuel du rat noir (*Rattus rattus* L., 1757) et de ses puces (*Xenopsylla cheopis* Rotschild, 1903 et *Synopsyllus fonquerniei* Wagner et Roubaud, 1932) durant une année dans le Moyen Ouest.

DEA de Sciences biologiques et appliquées, option écologie et environnement : Antananarivo, Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de biologie animale : 1998, 69 p.

RAJERISON, M., E.

Recherche d'un marqueur séro-épidémiologique de la peste due à *Yersinia pestis* : Evaluation de l'ELISA IgG anti-F1 chez le chien.

DEA de sciences biologiques appliquées, option biochimie appliquée aux sciences médicales : Antananarivo, Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de biochimie fondamentale et appliquée : 1999, 62 p.

RAKOTONDRAVONY, D.

Biogéographie des rongeurs à Madagascar

In : LOURENÇO, W. R.

Biogéographie de Madagascar. Actes du Colloque international Biogéographie de Madagascar.

Paris, France, 26-28 septembre 1995. Paris : Orstom éditions, Collection Colloques et Séminaires, 1996

RANDREMANANA, R.V., MIGLIANI, R., RAKOTOMANGA, S. *et al.*

Système d'information géographique et santé : application à la ville d'Antananarivo. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 2001, **67** (1&2), 36-38

RATOVONJATO, J., DUCHEMIN, J.-B., DUPLANTIER, J.-M. *et al.*

Xenopsylla cheopis (*Siphonaptera* : *Xenopsyllinae*), puces des foyers ruraux de peste des Hautes Terres malgaches : niveau de sensibilité au DDT, aux pyréthrinoides et aux carbamates après 50 années de lutte chimique.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 2000, **66**, 1&2, 9-12

RATOVONJATO, J., LAVENTURE, S., DUCHEMIN, J.-B. *et al.*

Résistance des puces malgaches aux insecticides.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1999, **65**, 1&2, 19

RATSIFASOAMANANA, L., RABESON, D. R., RASOAMANANA, B. *et al.*

La peste : maladie réémergente à Madagascar.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1998, **64**, 1&2, 12-14

RATSITORAHINA, M., MIGLIANI, R., RATSIFASOAMANANA, L. *et al.*
Recrudescence et extension géographique de la peste à Madagascar de 1980 à 1999.

Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 2001, **67**, 1&2, 14-18

RICAN, S.

La cartographie des données épidémiologiques. Les principales méthodes de discrétisation et leur importance dans la représentation cartographique.

Cahier Santé, 1998, 8, 461-470

RHODAIN, F. et PEREZ, C.

Les puces : systématique, biologie, importance médicale.

In : Précis d'entomologie médicale et vétérinaire.

Paris : éditions Maloine, 1985, 279-304

SALVIONI

Les rongeurs.

In : Protection intégrée en riziculture au Lac Alaotra.

PLI, Rapport d'activité, 1989, 7-30

SERVANTIE, J.-J.

Les zoonoses transmises par les carnivores.

Th. : Med. vet. Toulouse : 2000- TOU 3, 309 p.

SMEGO, R. A., FREAN, J. and KOORNHOF, H. J.

Yersinosis I : Microbiological and Clinicoepidemiological Aspects of Plague and Non-Plague *Yersinia* Infections.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1999, 18, 1-15

SUNTSOV, V.V., HUONG, L.T., SUNTSOVA, N.I. *et al.*

Plague foci in Viet Nam : zoological and parasitological aspects.

Bull. World Health Organ., 1997, **2**, 75, 117-123

TOMA, B., DUFOUR, B., SANAA, M. *et al.*

Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. 2^{ème} édition. Maisons-Alfort : AEEMA, 2001. 696 p.

TITBALL, R. W. and WILLIAMSON, E. D.

Vaccination against bubonic and pneumonic plague.

Vaccine, 2001, 20 July, **19**, 30, 4175-4184

Annexe

Annexe 1

Principales espèces de puces présentes à Madagascar

Famille	Sous-famille	Genre	Espèce	Auteur	Distribution	
Pulicidae	Tunginae	<i>Tunga</i>	<i>penetrans</i>	(Linné, 1758)	tropicale	
	Pulicinae	<i>Pulex</i>	<i>irritans</i>	Linné, 1758	cosmopolite	
		<i>Echidnophaga</i>	<i>gallinacea</i>	(Westwood, 1875)	tropicale	
		Archeopsyllinae	<i>Centetipsylla</i>	<i>madagascariensis</i>	(Rothschild, 1900)	endémique
		<i>Ctenocephalides</i>	<i>felis strongylus</i>	(Jordan, 1925)	cosmopolitan	
		<i>Ctenocephalides</i>	<i>brygooi</i>	Beaucournu, 1975	endémique	
	Xenopsyllinae	<i>Xenopsylla</i>	<i>cheopis</i>	(Rothschild, 1903)	tropicale	
		<i>Xenopsylla</i>	<i>petteri</i>	Lumaret, 1962	endémique	
		<i>Synopsyllus</i>	<i>fonquerniei</i>	Wagner & Roubaud, 1932	endémique	
		<i>Synopsyllus</i>	<i>smiti</i>	Lumaret, 1962	endémique	
		<i>Synopsyllus</i>	<i>estradei</i>	Klein, 1964	endémique	
		<i>Synopsyllus</i>	<i>girardi</i>	Klein, 1966	endémique	
		<i>Synopsyllus</i>	<i>robici</i>	Klein, 1966	endémique	
		Ctenophthalmidae	Dinopsyllinae	<i>Dinopsyllus</i>	<i>brachypecten</i>	Smit, 1951
	<i>Dinopsyllus</i>			<i>flacourti</i>	Klein, 1966	endémique
	<i>Dinopsyllus</i>			<i>tsaratananae</i>	Klein, 1968	endémique
				(Schönherr, 1811)	cosmopolite	
Ceratophyllidae	Leptopsyllinae	<i>Leptopsylla</i>	<i>segnis</i>			
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>kerguisteli</i>	Wagner, 1938	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>pauliani</i>	Lumaret, 1962	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>grandidieri</i>	Klein, 1965	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>petiti</i>	Klein, 1965	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>viettei</i>	Klein, 1965	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>vauceli</i>	Klein, 1965	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>randrianasoloi</i>	Klein, 1968	endémique	
		<i>Paractenopsyllus</i>	<i>albignaci</i>	Klein, 1968	endémique	
		<i>Tsaractenus</i>	<i>grenieri</i>	Klein, 1968	endémique	
Ischnopsyllidae	Ischnopsyllinae	<i>Araeopsylla</i>	<i>martialis</i>	(Rothschild, 1903)	sous-region malgache	
		<i>Lagaropsylla</i>	<i>incerta</i>	(Rothschild, 1900)	endémique	
		<i>Lagaropsylla</i>	<i>hoogstraali</i>	Smit, 1957	Afrique	
		<i>Lagaropsylla</i>	<i>consularis</i>	Smit, 1957	Afrique	

D'après Ratonjatovo, J.

Toulouse, 2003

NOM : **GUIS**

PRENOM : **Hélène**

TITRE : **La peste à Madagascar :
Etat des connaissances
et étude de la surveillance humaine, murine et
entomologique à Antananarivo de 1998 à 2001**

RESUME :

Depuis dix ans la peste est en recrudescence à Madagascar. A Antananarivo, le profil épidémiologique de la peste semble être en mutation. Nous avons analysé les données issues de la surveillance humaine, murine et entomologique à Antananarivo entre 1998 et 2001 afin d'évaluer le niveau de circulation de *Yersinia pestis* au sein de ces trois populations. Nos résultats montrent que l'incidence de la peste humaine, après une période de recrudescence, a diminué en 2000 et 2001. Cette diminution pourrait s'expliquer par la coexistence de plusieurs facteurs : la diminution du nombre de rats capturés, le remplacement de *Rattus rattus* par *R. norvegicus*, moins sensible à la peste et fuyant plus les contacts avec l'homme, une diminution de l'index cheopis et de la prévalence de l'infection chez les puces et chez les rongeurs.

MOTS CLES : *Yersinia pestis*, peste, épidémiologie, Madagascar, Antananarivo

ENGLISH TITLE : **Plague in Madagascar :
Update
and human, murine and entomological surveillance
in Antananarivo from 1998 to 2001**

ABSTRACT :

During the last ten years plague has been in recrudescence in Madagascar. In Antananarivo, the capital, the epidemiological profile of plague seems to be changing. We have analysed the data collected via human, murine and entomological surveillance in Antananarivo from 1998 to 2001 in order to estimate the level of circulation of *Yersinia pestis* within these three populations. Our results show that the incidence of human plague, after a period of recrudescence, has declined in 2000 and 2001. This decline could be explained by several factors : the decline of the rodent population, the replacement of *Rattus rattus* by *R. norvegicus*, which is less susceptible to plague and which tends to flee human contact, the decline of the cheopis index and the decline of the prevalence of plague in fleas and in rodents.

KEY WORDS : *Yersinia pestis*, plague, epidemiology, Madagascar, Antananarivo